

Diplomarbeit

**Die medikamentöse Therapie ausgewählter
Augenkrankheiten**

**Von der Vergangenheit zur Vision: Eine umfassende Analyse
der Entwicklung und Zukunftsperspektiven der
Augenheilkunde**

eingereicht von

Anna Sophie Hatzmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler
Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher

Graz, am 31. Juli 2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31. Juli 2024

Anna Sophie Hatzmann eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle vielmals bei meinem Betreuer, Herrn Univ.Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, für die Betreuung und Beurteilung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein großes „Danke schön“ gebührt meinen Eltern, die die wunderbarsten Vorbilder für mich sind und die mich immer unterstützen. Danke für alles.

Auch möchte ich an dieser Stelle meinem Lebenspartner für die Unterstützung in jeder Lebenslage und die motivierenden Worte, die bei der Erstellung dieser Diplomarbeit einen sehr großen Beitrag hatten, danken.

Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie ausgewählter Augenkrankheiten hat in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte gemacht. Dennoch stellen die komplexe Pharmakokinetik am Auge und die Bioverfügbarkeit weiterhin Herausforderungen der medikamentösen Therapie dar.

Diese Arbeit befasst sich mit der zeitlichen Entwicklung der Therapien ausgewählter Augenkrankheiten, beginnend in den 1980er Jahren und bietet einen Ausblick auf zukünftige Therapieansätze. Die ausgewählten Augenkrankheiten umfassen die diabetische Retinopathie, die altersbedingte Makuladegeneration, sowie das trockene Auge.

Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitoren revolutionierten nicht nur die Behandlungen der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, sondern stellen heute einen wichtigen Bestandteil der Behandlung des diabetischen Makulaödems dar. Neue Formulierungen von Tränenersatzmitteln ohne Konservierungsmittel und antiinflammatorische Therapieansätze haben die Behandlungsmöglichkeiten des trockenen Auges verbessert.

Fortschritte wie längere Behandlungsintervalle durch neue Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitoren und kontinuierliche Wirkstoffabgabe mittels Port-Delivery-Systemen bieten vielversprechende Lösungen. Doch die intravitreale Applikation von Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitoren und visköse Tränenersatzmittel bringen auch Herausforderungen wie Behandlungsbelastung und Sichteinschränkungen mit sich.

Zukünftige Entwicklungen konzentrieren sich auf neue Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitoren und Therapieansätze für die trockene altersbedingte

Makuladegeneration. Hier wird die Anwendung von Komplement-Inhibitoren erforscht.

Weiters gibt es neue Entwicklung von Therapieformen für das trockene Auge mittels Nanotechnologie.

Abstract

Drug therapy for selected eye diseases has made significant progress in recent decades. Nevertheless, the complex pharmacokinetics in the eye and bioavailability continue to pose challenges for drug therapy.

This paper looks at the development of therapies for selected eye diseases over time, starting in the 1980s, and offers an outlook on future therapeutic approaches. The selected eye diseases include diabetic retinopathy, age-related macular degeneration and dry eye disease.

Vascular endothelial growth factor inhibitors have not only revolutionized the treatment of wet age-related macular degeneration but are now an important part of the treatment of diabetic macular edema. New formulations of tear substitute without preservatives and anti-inflammatory approaches have improved the treatment options for dry eye disease. Advances such as longer treatment intervals with new vascular endothelial growth factor inhibitors and continuous drug delivery using port delivery systems offer promising solutions. However, intravitreal application of vascular endothelial growth factor inhibitors and viscous tear substitutes also pose challenges such as treatment burden and visual impairment. Future developments will focus on new vascular endothelial growth factor inhibitors, therapeutic approaches for dry age-related macular degeneration, where the use of complement inhibitors is being researched, and the development of new forms of dry eye disease therapy using nanotechnology.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Es wurden zuvor keine Publikationen veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Zusammenfassung.....	2
Abstract.....	3
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungen und deren Erklärung.....	7
Einleitung.....	8
Material und Methoden.....	9
1 Anatomie des Auges	10
1.1 <i>Vorderer Augenabschnitt.....</i>	<i>10</i>
1.1.1 Bindehaut	10
1.1.2 Hornhaut.....	10
1.1.3 Sklera	11
1.1.4 Iris	11
1.1.5 Ziliarkörper	11
1.1.6 Linse.....	11
1.1.7 Vorder- und Hinterkammer, Kammerwasser, Kammerwinkel	12
1.2 <i>Hinterer Augenabschnitt.....</i>	<i>12</i>
1.2.1 Glaskörper.....	12
1.2.2 Aderhaut.....	12
1.2.3 Netzhaut	13
1.3 <i>Gefäßsystem des Auges.....</i>	<i>13</i>
1.3.1 Bindehautgefäße.....	13
1.3.2 Netzhautgefäße.....	14
1.3.3 Ziliare Gefäße	14
2 Ophthalmika	15
2.1 <i>Grundlagen der Pharmakokinetik der Ophthalmika</i>	<i>15</i>
2.1.1 Applikation.....	15
2.1.2 Resorption.....	15
2.1.3 Verteilung.....	18
2.1.4 Elimination.....	19
2.2 <i>Bioverfügbarkeit</i>	<i>20</i>
2.2.1 Verbesserung der kornealen Permeabilität	20
2.2.2 Verlängerung der Kontaktzeit von Arzneimittel auf der Hornhaut	21
3 Ausgewählte Augenkrankheiten	22
3.1 <i>Diabetische Retinopathie</i>	<i>22</i>
3.1.1 Einteilung.....	22
3.1.2 Pathogenese.....	23
3.1.3 Risikofaktoren.....	23
3.1.4 Früherkennung und Management	24
3.1.5 Diagnostik	24
3.1.6 Medikamentöse Therapie.....	26
3.2 <i>Altersbedingte Makuladegeneration.....</i>	<i>29</i>

3.2.1	Einteilung	30
3.2.2	Pathogenese.....	30
3.2.3	Risikofaktoren.....	32
3.2.4	Früherkennung und Management	32
3.2.5	Diagnostik.....	33
3.2.6	Medikamentöse Therapie.....	34
3.3	<i>Das trockene Auge</i>	39
3.3.1	Einteilung	40
3.3.2	Pathogenese.....	41
3.3.3	Risikofaktoren.....	41
3.3.4	Früherkennung und Management	42
3.3.5	Diagnostik.....	43
3.3.6	Medikamentöse Therapie.....	45
4	Diskussion.....	52
	Literaturverzeichnis.....	56

Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arteria
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
Ang	Angiopoietin
AREDS	Studie zu altersbedingten Augenerkrankungen
Dpt	Dioptrie
FDA	Food and Drug Administration
FLA	Fluoreszenzangiographie
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
M.	Musculus
MAC	Membranangriffskomplex
mm	Millimeter
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase 9
mOsm/L	Milliosmol pro Liter
N.	Nervus
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCTA	Optische Kohärenztomographie-Angiographie
R-PDS	Ranibizumab-Port-Delivery-System
RPE	retinales Pigmentepithel
SMILE	Small Incision Lenticule Extraction
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer

Einleitung

Die medikamentöse Therapie ausgewählter Augenkrankheiten hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht und revolutionäre Behandlungsansätze hervorgebracht. Diese Arbeit widmet sich einer umfassenden Analyse dieser Entwicklung und den vielversprechenden Zukunftsperspektiven der medikamentösen Augenheilkunde. Im Fokus stehen dabei drei bedeutende Augenkrankheiten: die diabetische Retinopathie, die altersbedingte Makuladegeneration und das trockene Auge.

Die Betrachtung der Therapie dieser Augenkrankheiten seit den 1980er Jahren hat gezeigt, dass insbesondere die Anwendung von VEGF-Inhibitoren einen bedeutenden Fortschritt darstellt. Diese bahnbrechenden Entdeckungen haben nicht nur die Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, sondern auch die des diabetischen Makulaödems maßgeblich verbessert.

Doch die Entwicklung endet hier nicht. Neue Wirkstoffe, darunter sowohl Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitoren (VEGF-Inhibitoren) als auch Substanzen zur Behandlung des trockenen Auges, wurden entwickelt und tragen weiterhin zur Optimierung der medikamentösen Therapie bei. Fortschrittliche Technologien wie das Port-Delivery-System zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe von Ranibizumab und die IPL-Therapie zur Behandlung des trockenen Auges eröffnen neue Möglichkeiten der Behandlung.

Die Lebensqualität der Patient*innen wird durch diese Fortschritte erheblich verbessert. Neue VEGF-Inhibitoren ermöglichen längere Zeitabstände zwischen den Behandlungen, während visköse Tränenersatzmittel länger am Auge verbleiben und so die Symptome des trockenen Auges effektiver lindern.

Die Zukunft der medikamentösen Augenheilkunde birgt vielversprechende Ansätze. Nanotechnologien werden erforscht, um innovative Therapien für das trockene Auge zu entwickeln, und Komplement-Inhibitoren könnten als vielversprechender Therapieansatz für die trockene altersbedingte Makuladegeneration dienen.

Diese Arbeit beabsichtigt, die Fortschritte der medikamentösen Therapie von Augenkrankheiten seit den 1980er Jahren umfassend zu beleuchten und einen Ausblick auf die vielversprechenden Therapieansätze der Zukunft zu bieten.

Material und Methoden

Damit ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand erreicht wurde, ist eine systematische Literaturrecherche durchgeführt worden. Die Basis der Literaturrecherche bildete die online Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, es wurde auf Fachliteratur der Pharmakologie und der Augenheilkunde zurückgegriffen, sowie auf die zur Verfügung gestellten medizinischen Onlinedatenbanken wie PubMed, wobei Suchbegriffe wie „ocular drug delivery“, „diabetic retinopathy“, „age related macular degeneration“ und „dry eye disease“ verwendet wurden.

Die verwendeten Arbeiten wurden auf die letzten 35 Jahre eingegrenzt und Studien zu den neuesten Entwicklungen der medikamentösen Therapieformen in der Augenheilkunde wurden eingebunden.

1 Anatomie des Auges

1.1 Vorderer Augenabschnitt

1.1.1 Bindehaut

Die Conjunctiva bulbi bedeckt den vorderen Bereich des Augapfels und setzt sich in den Fornices zur Innenseite der Lider als Conjunctiva tarsi fort. Die Bindehaut stellt so die sogenannte „Verschiebeschicht“ dar. Ihre Becherzellen und akzessorische Tränendrüsen bilden Benetzungsstoffe, welche für die Oberfläche des Augapfels wichtig sind. Diese Substanzen ermöglichen ein beinahe reibungsfreies Bewegen des Augapfels in der Orbita während der Blickwendung (1).

1.1.2 Hornhaut

Die transparente Hornhaut ist, aufgrund ihrer hohen Brechkraft von +43 Dioptrien (dpt), von entscheidender Bedeutung für das optische System. Die Hornhaut ist aus mehreren Schichten aufgebaut. An der Oberfläche findet man das schützende mehrschichtige Hornhautepithel, welches Keime abwehrt. Das Hornhautepithel bildet mit der Tränenflüssigkeit die glatte, brechende Oberfläche des optischen Systems. Das Hornhautepithel kann mithilfe der Stammzellen, welche sich am Limbus befinden, erneuert werden. Die basalen Epithelzellen sind mit einer Basalmembran verbunden, welche sich in die Bowman-Membran (Lamina limitans anterior) fortsetzt. Die Bowman-Membran trägt zur Stabilität der Hornhaut bei. Das Hornhautstroma wird von kollagenen Fasern gebildet, die parallel angeordnet sind. Es ist durch seine regelmäßige und enge Gitterstruktur durchsichtig. Das einschichtige Hornhautendothel bildet die hinterste Schicht der Hornhaut. Zwischen dem Stroma und dem Hornhautendothel liegt die Descemet-Membran. Diese enthält einen hohen Anteil elastischer Fasern und ist äußerst widerstandsfähig. Das Hornhautendothel versiegelt das Hornhautstroma gegenüber der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer und pumpt eingedrungene Flüssigkeit zurück in die Vorderkammer. Das Hornhautendothel kann sich nicht regenerieren. Fällt die Zellzahl des Hornhautendothels unter $800/\text{mm}^2$, beispielsweise aufgrund einer Verletzung, quillt die Hornhaut auf und wird undurchsichtig. Die zentrale Hornhautdicke beträgt etwa $550\ \mu\text{m}$, während die periphere Hornhautdicke ca. $700\ \mu\text{m}$ beträgt (1).

1.1.3 Sklera

Gemeinsam mit der Hornhaut bildet die Sklera die äußere Hülle des Auges. Am hinteren Augenpol enthält sie nasal die Lamina cribrosa, hier treten die Fasern des Sehnervs aus dem Auge (1).

1.1.4 Iris

Die Iris ist aufgebaut aus einem Stromablatt an der Vorderseite und dem Pigmentblatt. Das Pigmentblatt enthält ein undurchsichtiges Pigmentepithel, welches zur Blendenwirkung der Iris dient. Die Iriswurzel begrenzt den Kammerwinkel. Hier geht die Iris ohne deutliche Abgrenzung in den Ziliarkörper über (1).

Die Pupille ist die zentrale Öffnung der Iris, welche bei Änderung des Lichteinfalls weiter oder enger wird. Die vom Licht abhängige Pupillenreaktion, sowie die Naheinstellungsmiosis wird durch den M. sphincter pupillae bewirkt. Dieser ist parasymphatisch innerviert. Der entsprechende gegenwirkende M. dilatator pupillae ist sympathisch innerviert (1).

1.1.5 Ziliarkörper

Der Corpus ciliare wird aufgebaut durch die Pars plicata und die Pars plana. Als vorderer Teil des Ziliarkörpers besteht die Pars plicata aus dem Ziliarmuskel und den Ziliarfortsätzen (Processus ciliares). Der Ziliarmuskel bewirkt die Akkommodation. Das Epithel der Ziliarfortsätze produziert das Kammerwasser. Die Pars plana ist ein 3,5-4 mm breites Band, welches den hinteren Teil des Ziliarkörpers bildet und in die Aderhaut übergeht. Sowohl von der Pars plicata als auch von der Pars plana entspringen die Zonulafasern (1).

1.1.6 Linse

Als Teil des optischen Systems ist die Linse ein kristallklarer Körper. Ihr Brechungsindex ist höher als der des Kammerwassers und des Glaskörpers. Sie befindet sich hinter der Pupille in einer becherförmigen Vertiefung des Glaskörpers. Die Linse ist an den Zonulafasern des Ziliarkörpers aufgehängt, diese setzen am Äquator der Linse an. Wenn der Ziliarmuskel kontrahiert, entspannt sich der Zug der Zonulafasern auf die Linse, dies führt zu einer stärkeren Krümmung aufgrund ihrer eigenen Elastizität und ihre Brechkraft erhöht sich (Akkommodation). Im selben Zug flacht die Vorderkammer etwas ab und die Pupille wird enger (Naheinstellungsmiosis mit Tiefenschärfenerhöhung). Da die Linse von keinen Gefäßen, sowie Nerven, versorgt wird, wird sie vom Kammerwasser ernährt (1).

1.1.7 Vorder- und Hinterkammer, Kammerwasser, Kammerwinkel

Die Vorderkammer wird durch die Rückfläche der Hornhaut, den Kammerwinkel, der Irisvorderfläche und der Linsenvorderfläche im Bereich der Pupille begrenzt. Innerhalb der Vorderkammer herrscht eine Immuntoleranz, bekannt als „anterior chamber associated immune deviation“. Es wird davon ausgegangen, dass diese Immuntoleranz in der Vorderkammer herrscht, um Immunreaktionen im Auge zu unterdrücken, welche sonst das Sehvermögen gefährden könnten. Eine solche Immuntoleranz findet man auch im subretinalen Raum und im Glaskörper (1).

Die Hinterkammer ist begrenzt durch die Rückfläche der Iris, den Sulcus ciliaris (Übergang der Iris in den Ziliarkörper), den Zonulaapparat, die Ziliarfortsätze, die Vorderfläche des peripheren Glaskörpers, sowie die periphere Linsenhinterfläche. Im Vergleich zur Vorderkammer ist die Hinterkammer deutlich kleiner (1).

Das Ziliarepithel bildet durch Ultrafiltration und aktive Sekretion das Kammerwasser. Das Kammerwasser fließt von der Hinterkammer zwischen Linse und Iris durch die Pupille in die Vorderkammer. Dabei ernährt das Kammerwasser die Linse und die Hornhaut. Durch den Kammerwinkel verlässt der größte Teil des Kammerwassers das Auge (circa 85%), ein kleiner Teil erreicht durch Septen des Ziliarmuskels das Gefäßsystem der Aderhaut (1). Der Kammerwinkel wird vom Trabekelwerk (Trabeculum corneosclerale) gebildet, ein schwammartiges Maschenwerk. Das Kammerwasser gelangt durch das Trabekelwerk in den ringförmigen Schlemm-Kanal. Von dort gelangt es über Abflusskanäle zum Teil in den tiefen intraskleralen Venenplexus, sowie in die oberflächlichen Bindehautvenen (1).

1.2 Hinterer Augenabschnitt

1.2.1 Glaskörper

Hinter der Linse füllt der Glaskörper das Augenninnere aus. Aufgebaut wird der Glaskörper aus einem Gerüst feiner Kollagenfasern und einem Hydrogel. Befestigt ist der Glaskörper in der Peripherie der Netzhaut, an Gefäßen, nur gering an der Fovea und an der Papille (1).

1.2.2 Aderhaut

Die Innenseite der Aderhaut wird von der Bruch-Membran (Lamina elastica) gebildet. Diese besteht aus elastischen und kollagenen Fasern. Nach der Bruch-Membran folgt die Choriokapillaris, welche aus einem Geflecht aus fenestrierten Kapillaren mit vielen Anastomosen besteht. Die äußerste Schicht der Aderhaut bildet die Lamina vasculosa, diese enthält größere Gefäße. Die Aufgabe der gefäßreichen Aderhaut ist einerseits die Ernährung der Fotorezeptoren der Retina. Andererseits hält die Aderhaut die Temperatur

des Auges konstant, da sie die beim fotochemischen Prozess entstehende Wärmeenergie abtransportiert (1).

1.2.3 Netzhaut

Die Retina, ein vorverlagerter Teil des Gehirns, wird aus mehreren Schichten aufgebaut und beherbergt etwa 127 Millionen Fotorezeptoren. Im zentralen Bereich findet man zum größten Teil Zapfen (für Tag- und Farbsehen), während in der Peripherie hauptsächlich Stäbchen (für Dämmerungs- und Nachtsehen) vorhanden sind. Die äußere Schicht der Netzhaut hin zur Aderhaut bildet die äußere Körnerschicht. Hier findet man die Rezeptoren, welche den Lichtreiz mit ihren Rezeptorausgliedern aufnehmen. Über bipolare, horizontale und amakrine Zellen in der inneren Körnerschicht werden die Signale an die Ganglienzellen weitergeleitet, die entlang der inneren Oberfläche der Netzhaut zum Glaskörper hin liegen. Die Axone der Ganglienzellen ziehen zur Papille und bilden ab dort den Sehnerv. Die Papille ist der einzige Bereich der Netzhaut ohne Fotorezeptoren, hier verlässt der Sehnerv das Auge, dies verursacht den blinden Fleck im Gesichtsfeld (1). Entlang der optischen Achse des Auges, temporal zur Papille, befindet sich die pigmentierte Macula lutea (gelber Fleck). Die Fovea centralis bildet eine kleine Vertiefung im Zentrum der Makula lutea. In der Fovea findet man ausschließlich Zapfen, was sie zur Stelle des schärfsten Sehens macht (1).

1.3 Gefäßsystem des Auges

Die Blutversorgung für die Orbita und das Auge erfolgt durch die Äste der A. ophthalmica, die aus der A. carotis interna entspringen. Die A. carotis interna zieht, wie der N. opticus durch das Foramen opticum des Keilbeins in die Augenhöhle. Hauptsächlich über die Vv. ophthalmicae (superior und inferior) wird das venöse Blut aus der Orbita und dem Auge abgeleitet. Die Vv. ophthalmicae stehen über die Fissura orbitalis superior mit dem Sinus cavernosus in Verbindung. Am Auge kann man mit den Bindehautgefäßen, den Netzhautgefäßen und den Ziliargefäßen drei Gefäßsysteme unterscheiden (1).

1.3.1 Bindehautgefäße

Die Bindehautgefäße lassen sich gemeinsam mit der Conjunctiva bulbi auf der Sklera verschieben und liegen so oberflächlich, dass einzelne Gefäße über der Sklera erkennbar sind (1).

1.3.2 Netzhautgefäße

Die Nervenfasern, Ganglienzellen und die innere Körnerschicht werden durch die A. centralis retinae, der sogenannten Zentralarterie der Retina, mit Blut versorgt. Die Zentralarterie entspringt aus der A. ophthalmica und tritt etwa 6 mm hinter dem Augapfel in den Sehnerv von unten her ein. Etwa in der Mitte der Lamina cribrosa formt sie einen Gefäßtrichter und verzweigt sich in Netzhautarteriolen, welche als Endarteriolen bezeichnet werden und keine kollateralen Verbindungen untereinander oder mit anderen Gefäßsystemen aufweisen. Ein Verschluss einer Netzhautarteriole führt daher innerhalb von Sekunden zum Erliegen der Funktion des betroffenen Versorgungsgebiets und nach 60–90 Minuten treten irreversible Zellschäden in der Netzhaut auf (1).

Durch Netzhautvenolen wird das sauerstoffarme Blut aus der Netzhaut abgeführt, diese vereinen sich an der Papille zur V. centralis retinae, der sogenannten Zentralvene der Retina. Die Zentralvene verlässt das Auge gemeinsam mit dem Sehnerv und mündet in die V. ophthalmica superior (1).

1.3.3 Ziliare Gefäße

Das Ziliare Gefäßsystem setzt sich aus den Aa. ciliares anteriores und den Aa. ciliares posteriores zusammen. Die Aa. ciliares anteriores treten durch die Sklera auf Höhe des Ansatzes der geraden Augenmuskeln gemeinsam mit den vorderen Ziliarvenen ein und verzweigen sich in der Iris und dem Corpus ciliare. Die Aa. ciliares posteriores unterteilen sich in lange und kurze Arterien, die in der Nähe des Sehnervs durch die Sklera treten. Die kurzen Aa. ciliares posteriores verästeln sich hier mit der Aderhaut und speisen die Choriokapillaris. Die langen Aa. ciliares posteriores ziehen medial und lateral ungeteilt nach vorne und beteiligen sich dort an der Versorgung der Iris und des Ziliarkörpers. Hier stehen die Aa. ciliares posteriores mit den Aa. ciliares anteriores in Verbindung. Ein Teil der Aa. ciliares posteriores versorgen die Papille. Das venöse Blut der Aderhaut wird von den Vortexvenen gesammelt, davon findet man jeweils zwei am oberen und unteren Augenumfang (1).

2 Ophthalmika

2.1 Grundlagen der Pharmakokinetik der Ophthalmika

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels an einem bestimmten Ort hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter die richtige Applikation, genügend Resorption, optimale Verteilung, Stoffwechselprozesse und die Elimination des Wirkstoffs. Mit diesen einwirkenden Faktoren auf den Wirkstoff befasst sich die Pharmakokinetik (2).

2.1.1 Applikation

Es stehen verschiedene Applikationsformen, abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, zur Verfügung. Die gängigste Methode ist die topische Anwendung, beispielsweise durch Augentropfen oder -salben. Weitere Applikationsformen stellen die subkonjunktivale, retrobulbäre oder intravitreale Injektion, Depotpräparate sowie die Option der oralen oder parenteralen Verabreichung dar (2).

2.1.2 Resorption

Die Resorption von Medikamenten erfordert oft das Überwinden verschiedener Barrieren, entweder durch passive Diffusion oder aktive Transportmechanismen. Die Effizienz der Diffusion hängt von der Art der Barriere, der Präparation des Medikaments und der Dauer seiner Verweilzeit am Resorptionsort ab. Es gibt sowohl an der Augenoberfläche als auch im Auge Diffusionsbarrieren (2).

2.1.2.1 Diffusionsbarrieren an der Augenoberfläche

Tränenfilm

Der Tränenfilm bildet die oberste Schutzschicht des Auges, die ein Medikament durchdringen muss, wenn es topisch angewendet wird. Er hat einen pH-Wert von 7,3 und besteht aus drei verschiedenen Schichten mit unterschiedlichen Eigenschaften (2).

Die oberste Schicht besteht aus Lipiden, die von den Meibom-Drüsen gebildet werden. Diese Schicht dient hauptsächlich dazu, die Verdunstung der Tränen zu verhindern und die Stabilität des Tränenfilms zu erhalten. Die unterste Schicht, die Muzinschicht, wird von den Becherzellen der Bindehaut gebildet. Ihre Funktion umfasst unter anderem die gleichmäßige Verteilung des Tränenfilms über die gesamte Oberfläche des Auges. Zwischen der Lipid- und der Muzinschicht befindet sich die wässrige Schicht, die hauptsächlich von den Tränendrüsen produziert wird (2).

Hornhaut

Die Struktur der Hornhaut des Auges ist entscheidend für die Durchlässigkeit von Medikamenten. Sie besteht aus fünf Schichten, wobei das Epithel, das Stroma und das Endothel die wichtigsten Barrieren darstellen (2).

Das Epithel besteht aus mehreren Schichten, die dazu dienen, das Eindringen von Fremdstoffen zu verhindern. Zwischen den Zellen des Epithels befinden sich enge Verbindungen, die als "tight junctions" bekannt sind. Diese verhindern effektiv die parazelluläre Diffusion, insbesondere von hydrophilen Substanzen. Nur sehr kleine hydrophile Moleküle können diese Barriere passieren (2).

Das Stroma der Hornhaut wird vom Epithel durch die Bowman-Membran getrennt und besteht hauptsächlich aus Wasser, Kollagenfibrillen und Proteoglykanen. Obwohl das Stroma hydrophile Eigenschaften aufweist, scheint es keine bedeutende Barriere für lipophile Medikamente zu sein. Lediglich stark lipophile Substanzen können durch das Stroma aufgehalten werden (2).

Das Endothel bildet die innerste Schicht der Hornhaut und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hydratation. Es besteht aus einer einfachen Schicht hexagonaler Zellen, zwischen denen ebenfalls "tight junctions" vorhanden sind, die jedoch durchlässiger sind als jene im Epithel. Zwischen Stroma und Hornhautendothel befindet sich die Descemet-Membran (2).

Bindehaut

Die Bindehaut besteht aus einem mehrschichtigen Epithel mit Becherzellen und Stroma. Die oberste Schicht des Epithels ist mit "tight junctions" versehen, die eine Barriere für den Durchtritt von Substanzen darstellen. Das Stroma, welches locker mit der Sklera verbunden ist, enthält Blutgefäße, Lymphgefäße und Nervenfasern (2).

Größere hydrophile Medikamente, die die Hornhaut nicht passieren können, können durch die Bindehaut und die Sklera in das Auge aufgenommen werden. Obwohl ähnlich wie in der Hornhaut "tight junctions" in der Bindehaut vorhanden sind, ist diese auch für größere hydrophile Substanzen durchlässig. Dies wird durch Poren ermöglicht, die hydrophile Moleküle bis zu einer bestimmten Masse und einem bestimmten Radius passieren lassen. Darüber hinaus gibt es in der Bindehaut verschiedene Transportsysteme, die eine Rolle bei der Aufnahme von Medikamenten in das Auge spielen können, zum Beispiel für Aminosäuren (2).

Neben dem Epithel spielt auch das stark vaskularisierte Stroma eine Rolle als Barriere. Es

minimiert die weitere Diffusion von Medikamenten in das Augennere, indem es Substanzen aufnimmt, die bereits durch das Epithel in die Blutbahn diffundiert sind (2).

Sklera

Auch die Sklera besteht aus mehreren Schichten, der äußeren gefäßreichen Episklera, dem gefäßarmen Stroma, dies wird aus Kollagenfibrillen und Mukopolysacchariden aufgebaut, sowie der Lamina fusca, die in Verbindung zur Chorioidea steht. Wirkstoffe können die Sklera einerseits durch die freien Flächen zwischen den Kollagenfibrillen oder andererseits durch die hydrophilen gelähnlichen Mukopolysaccharide passieren (2).

Blut-Kammerwasser-Schranke

Das Kammerwasser wird im Ziliarkörper produziert und gelangt von dort aus in die Hinterkammer des Auges, von wo es durch die Pupille in die Vorderkammer fließt. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Versorgung des avaskulären Gewebes der Hornhaut und der Linse mit Nährstoffen. Aufgrund der Lage entlang der optischen Achse des Auges ist es von großer Bedeutung, dass das Kammerwasser frei von Schwebeteilchen wie Proteinen ist, die Lichtstreuung verursachen könnten. Deshalb ist eine effiziente Blut-Kammerwasser-Schranke unerlässlich, um den Eintritt von Plasmaproteinen zu verhindern. Die Blut-Kammerwasser-Schranke besteht aus zwei unterschiedlichen Barrieren. Einerseits bildet das nichtpigmentierte Epithel des Ziliarkörpers eine epitheliale Barriere und andererseits findet man in Form der Blutgefäße der Iris eine endotheliale Barriere (2). Die Blut-Kammerwasser-Schranke ist insgesamt noch nicht ausreichend erforscht, aber es deutet sich an, dass sie vor allem für hydrophile Substanzen zum größten Teil undurchlässig ist, diese können die "tight junctions" nicht überwinden (2).

Blut-Retina-Schranke

Die Blut-Retina-Schranke dient dem Schutz der Retina, als vorverlagerter Teil des Gehirns, vor potenziell schädlichen Substanzen im Blutkreislauf, wie Krankheitserregern oder Toxinen, und trägt zur Aufrechterhaltung des Mikromilieus der Retina bei. Die Blut-Retina-Schranke besteht aus zwei Komponenten (2).

Die äußere Schranke wird von Epithelzellen des retinalen Pigmentepithels mit "tight junctions" aufgebaut (3). Es trennt die neuronale Retina von den fenestrierten Kapillaren der Aderhaut (2).

Die innere Blut-Retina-Schranke besteht hauptsächlich aus "tight junctions" zwischen den

Zellen des kapillaren Endothels der retinalen Blutgefäße. Es scheint das auch die Astrozyten, Müller-Zellen und Perizyten, welche die Basalmembran bilden, auf der die Zellen des kapillaren Endothels sitzen, an der Bildung der inneren Blut-Retina-Schranke beteiligt sind (4).

Wenn ein Medikament die Blut-Retina-Schranke überwindet, kann es ungehindert in den Glaskörperraum gelangen. Dies geschieht entweder durch Konzentrationsgradienten zwischen der Retina und dem Glaskörper oder durch einen Druckgradienten. Daher fungiert die Blut-Retina-Schranke auch als Blut-Glaskörper-Schranke (3).

2.1.3 Verteilung

Abhängig von der Art der Applikation und der Eigenschaften des verabreichten Medikament kommt es zu verschiedenen Verteilungsmustern des Wirkstoffs (2).

2.1.3.1 Topische Applikation

Wird ein Medikament topisch appliziert, gelangt dieses in der Regel nur bis in den vorderen Augenabschnitt (2).

Jene Medikamente, welche über die Hornhaut in das Innere des Auges eindringen, gelangen direkt in die Vorderkammer und das darin befindliche Kammerwasser (5). Wird ein Medikament topisch appliziert erreicht es seine höchste Konzentration in der Vorderkammer etwa 20–30 Minuten nach der Anwendung. Meist wird selbst bei lipophilen Medikamenten eine maximale Konzentration von etwa 1/100 der verabreichten Dosis nicht überschritten (6). In der Vorderkammer angelangt können sich Medikamente zur Iris und dem Ziliarkörper ausbreiten. Die Melanozyten der Iris, welche im Stroma und in der Pigmentschicht hinter dem Stroma zu finden sind, können die Medikamente aufnehmen und als Depot für die jeweilige Substanz dienen. In der äußeren pigmentierten Epithelschicht des Ziliarkörpers können Medikamente ebenfalls aufgenommen werden und hier in einem Depot gespeichert werden. Von den beschriebenen als Depots dienenden Strukturen können die Medikamente dann langsam an die umgebenden Zellen abgegeben werden. Darüber hinaus können Medikamente auch von der Linse aufgenommen werden, dies ist jedoch ein langsamer Vorgang (2).

Die Medikamente, welche ihren Weg in das Innere des Auges über den konjunktivaskleralen Pfad finden, erreichen zuerst den uvealen Trakt und dann potenziell den vorderen Bereich des Glaskörpers (2). Hier angelangt können sie in die Hinterkammer diffundieren und folgen dem Fluss des Kammerwassers in die Vorderkammer (5). Dort

verhalten sie sich ähnlich wie Medikamente, die direkt über die Kornea appliziert werden (2).

2.1.3.2 Periokuläre Applikation

Es gibt mehrere Varianten Medikamente periokulär zu verabreichen. Dazu zählen die Injektion in den Subtenon-Raum, in den retrobulbären Raum, sowie in den subkonjunktivalen Raum (2).

Werden Medikamente in den subkonjunktivalen Raum injiziert, müssen sie durch die Sklera diffundieren, um in das Innere des Auges zu gelangen. Verglichen zur Bindehaut oder der Hornhaut ist die Sklera deutlich durchlässiger für Medikamente, da sie nicht von der Lipophilie der Substanz abhängig ist (2). Zusätzlich können größere Moleküle die Sklera passieren, als es durch die anderen Barrieren möglich ist (7). Diese Art der Applikation ermöglicht auch eine ausreichende Dosierung von Medikamenten im hinteren Augenabschnitt (2).

2.1.3.3 Intravitreale Applikation

Die intravitreale Applikation dient dazu, Medikamente in den hinteren Augenabschnitt zu transportieren. So können Medikamente, die im Glaskörper wirken sollen, sowie jene die ihren Wirkort in der Retina finden sollen, verabreicht werden. Die Aderhaut ist schwer zu erreichen, da das retinale Pigmentepithel eine Barriere darstellt (2).

2.1.4 Elimination

Die Elimination aus dem Kammerwasser erfolgt auf zwei unterschiedliche Arten.

Ein Teil der Medikamente wird durch den natürlichen Abfluss des Kammerwassers über den Kammerwinkel in den Schlemm-Kanal ausgeschieden (2). Dabei werden etwa 2,75 $\mu\text{l}/\text{min}$ Kammerwasser umgesetzt (8). Die zweite Eliminationsmöglichkeit aus dem Kammerwasser besteht darin, dass die Medikamente über das Blutssystem der vorderen Aderhaut sowie durch verschiedene metabolische Abbauprozesse abgebaut werden (9). Aufgrund der höheren Permeabilität des Endothels der Blutgefäße für lipophile Substanzen im Vergleich zu hydrophilen werden lipophile Medikamente mit einer Geschwindigkeit von bis zu 20–30 μl pro Minute schneller aus der Vorderkammer entfernt (2). Die Halbwertszeiten von Medikamenten in der Vorderkammer sind relativ kurz und liegen etwa zwischen 0,8 und 3 Stunden, wobei sie meistens nicht länger als 1 Stunde betragen (9).

Gelangen Medikamente in den Glaskörper, gibt es zwei Wege der Elimination. Einerseits können Medikamente aus dem Glaskörper in das Kammerwasser diffundieren und von dort über einen der zuvor beschriebenen Eliminationswege ausgeschieden werden. Andererseits können Medikamente aus dem Glaskörper passiv in die posterioren Gefäße des Auges diffundieren oder aktiv von diesen aufgenommen werden. Auf diese Weise werden besonders kleine lipophile Medikamente aus dem Glaskörper eliminiert, größere hydrophile Medikamente haben dagegen eine längere Halbwertszeit (2).

2.2 Bioverfügbarkeit

Unter der Bioverfügbarkeit versteht man die prozentuelle Konzentration des wirksamen Wirkstoffes, welche am Wirkort ankommt. Wie zuvor beschrieben gibt es am Auge einige Barrieren, die die Aufnahme eines Medikaments erschweren. Um diese Barrieren zu überwinden und eine bessere Aufnahme zu gewährleisten, gibt es verschiedene Ansätze. Diese befassen sich mit einer Verringerung des Auswaschens der topisch angewendeten Augentropfen durch Tränen, mit einer verlängerten Kontaktzeit an der Augenoberfläche, sowie einer verbesserten Permeabilität der Augenoberfläche (2).

2.2.1 Verbesserung der kornealen Permeabilität

Einer der Ansätze zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln nach topischer Applikation besteht darin, die korneale Permeabilität zu erhöhen (10). Penetrationsverstärker sind Verbindungen, die in der Lage sind, die Arzneimittelabgabe über ansonsten undurchlässige oder begrenzt durchlässige Membranen, wie sie die Hornhaut darstellt, zu verbessern und dabei hauptsächlich auf die Epithelien einwirken. Es ist bereits etabliert, dass Penetrationsverstärker in der okularen Arzneimittelgabe die Abgabe aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe durch drei Hauptmechanismen oder deren Kombination erleichtern. Hierzu zählt erstens die Veränderung der Stabilität des Tränenfilms und seiner untersten Schicht, der Muzinschicht, an der Augenoberfläche. Der zweite Mechanismus ist die Modifikation von Membrankomponenten wie die Lipid-Doppelschicht der zugehörigen kornealen Epithelzellen. Der dritte Mechanismus, der zur Anwendung kommt, um die Penetration durch okuläre Membranen zu erhöhen, ist die Lockerung der epithelialen „tight junctions“. Diese penetrationsverstärkenden Hilfsstoffe, die zur Anwendung in der Zubereitung okularer Arzneimittel kommen, sollten idealerweise ungiftig und nicht reizend sein, bei niedrigen Konzentrationen wirksam sein, schnell wirken und ihre Wirkung sollte reversibel sein. Als Penetrationsverstärker können unter anderem Cyclodextrine, Calcium-Chelatbildner oder Tenside dienen (11).

Des Weiteren kann die korneale Permeabilität erhöht werden, indem die physikochemischen Eigenschaften des ionisierten Arzneistoffs mithilfe von Ionenpaaren modifiziert werden (12).

Andererseits könnte ein Prodrug nach angemessener Penetration der Membranen durch enzymatische Umwandlung in den aktiven Wirkstoff übergehen. Auch würde die Anwendung eines schwachdosierten elektrischen Stroms (Iontophorese) die Arzneistoffpenetration durch elektrostatische Abstoßung und Elektroosmoseeffekte verbessern (10).

2.2.2 Verlängerung der Kontaktzeit von Arzneimittel auf der Hornhaut

Eine der Techniken zur Verlängerung der Kontaktzeit auf der Hornhaut ist die Einbeziehung von Hilfsstoffen. Hilfsstoffe könnten viskositätserhöhende Polymere sein. Allerdings sind hochviskose Augentropfen für viele Patient*innen reizend, liefern keine genaue Dosierung und führen zu verschwommenem Sehen (13). In-situ-Gel hat im Vergleich zu einfachen Lösungen eine längere Kontaktzeit (14). In-situ-Gele sind Lösungen bei Raumtemperatur, die in Reaktion auf physiologische Reize einen Übergang zu einem halbfesten Gel durchlaufen. Es gibt drei Arten von In-situ-Gel je nach den Übergangseigenschaften: temperatur-, ionen- oder pH-sensitiv (15).

Die Schleimgeschicht, welche die Augenoberfläche bedeckt, besteht aus Muzinen, einer Klasse von mindestens 20 O-Glykosyl-Proteinen mit anionischer Ladung. Hilfsstoffe, die die Anheftung an diese Schleimgeschicht ermöglichen, bieten eine langanhaltende Kontaktzeit (13).

Viele kolloidale Nanosysteme werden eingesetzt, um die okuläre Applikation von Arzneimitteln zu verbessern. Sie haben die Fähigkeit, verschiedene Arzneimittel zu transportieren, die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, die Häufigkeit der Anwendung und mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren und die Compliance der Patient*innen zu verbessern. Außerdem wurden feste polymere Darreichungsformen als zugelassene Formen für die kontinuierliche Freisetzung okularer Arzneimittel entwickelt. Feste Darreichungsformen werden jedoch häufig von Patient*innen aufgrund von Unannehmlichkeiten und Beeinträchtigung des Sehens nicht akzeptiert (10).

3 Ausgewählte Augenkrankheiten

3.1 Diabetische Retinopathie

Diabetische Retinopathie ist die führende Ursache für Blindheit bei erwerbstätigen Erwachsenen weltweit (16). Etwa 40% aller Patient*innen die an Diabetes mellitus erkrankt sind, entwickeln im Laufe ihres Lebens eine diabetische Retinopathie. Häufiger geht dies mit Diabetes mellitus Typ 1 als Typ 2 einher. Bei etwa 10% der betroffenen erreicht die Krankheit ein Visus-bedrohendes Stadium (17).

Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sind die beiden anerkannten Hauptformen der Krankheit. Typ 1 ist gekennzeichnet durch eine zellvermittelte Autoimmunzerstörung der Betazellen im Pankreas und führt in der Regel zu schwerem Insulinmangel. Typ 2 ist gekennzeichnet durch eine Bandbreite von Erkrankungen, von Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem überwiegend Insulinsekretionsdefekt in Kombination mit Insulinresistenz. Typ-2-Patient*innen haben in der Regel eher einen relativen als einen absoluten Insulinmangel (18).

Bis zu 10% der Bevölkerung sind von einer proliferativen diabetischen Retinopathie betroffen. Das Risiko hierfür ist bei Diabetes mellitus Typ 1 ein hohes, mit einer Inzidenz von 90% nach 30 Jahren (17).

Abgesehen von seinen Auswirkungen auf die Sehkraft weist das Vorhandensein von diabetischer Retinopathie auch auf ein erhöhtes Risiko lebensbedrohlicher systemischer vaskulärer Komplikationen hin, einschließlich Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. (19).

3.1.1 Einteilung

Die diabetische Retinopathie wird in nicht-proliferative und proliferative Stadien eingeteilt. Die nicht-proliferative diabetische Retinopathie umfasst fortschreitende intraretinale mikrovaskuläre Veränderungen. Die proliferative diabetische Retinopathie ist durch das Wachstum neu gebildeter Gefäße auf der Netzhaut oder dem Sehnervenkopf gekennzeichnet. Das diabetische Makulaödem bezieht sich auf eine Verdickung der Netzhaut im hinteren Pol und kann sowohl bei nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie als auch bei proliferativer diabetischer Retinopathie auftreten (20).

3.1.2 Pathogenese

Diabetische Retinopathie ist stark mit einer längeren Dauer von Diabetes, Hyperglykämie und Hypertonie assoziiert (21). Bedingt durch die Hyperglykämie ist die diabetische Retinopathie eine Mikroangiopathie der kleinen Blutgefäße. Zusätzlich gibt es direkte Auswirkungen der Hyperglykämie auf die retinalen Zellen (17), in Form von neurodegenerative Veränderung der Netzhaut (21).

Komplexe, miteinander verbundene pathophysiologische Mechanismen, ausgelöst durch Hyperglykämie, liegen der Entwicklung der diabetischen Retinopathie zugrunde. Diese Mechanismen umfassen genetische und epigenetische Faktoren, eine erhöhte Produktion von freien Radikalen, fortgeschrittene Glykosylierungsprodukte, inflammatorische Faktoren und den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) (21).

Hyperglykämie und veränderte Stoffwechselwege führen im frühen Stadium der diabetischen Retinopathie zu oxidativem Stress und der Entwicklung von Neurodegeneration. Vaskuläre Endothelschäden, die Entwicklung von Mikroaneurysmen und punktförmige intraretinale Blutungen sind frühe Kennzeichen der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie. Die Störung der Blut-Retina-Schranke und die Leckage mehrerer entzündlicher Zytokine und Plasmaproteine führen zu den harten Exsudaten, die bei der Fundoskopie beobachtet werden können. Im Verlauf der Erkrankung führen Vasokonstriktion und Kapillarverschlüsse zu torquierten Kapillaren und retinaler Ischämie. Das Vorhandensein von sogenannten Cotton-Wool-Spots kann in diesem Stadium beobachtet werden. Im Endstadium der diabetischen Retinopathie führt schwere Hypoxie zu Neovaskularisation, Glaskörperblutung und Netzhautablösung (22).

3.1.3 Risikofaktoren

Die Entwicklung der diabetischen Retinopathie korreliert stark mit einer längeren Dauer des Diabetes, höherer Hyperglykämie und Hypertonie. Ein höherer HbA1c-Wert steht signifikant im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie (23), und eine intensive glykämische Kontrolle reduziert das Auftreten und die Verschlechterung der Retinopathie (24). In neueren Studien wurde festgestellt, dass die glykämische Variabilität stark mit der diabetischen Retinopathie bei Typ-2-Diabetes zusammenhängt (25). Daher ist auch die Korrektur postprandialer Hyperglykämie wichtig zur Prävention der diabetischen Retinopathie (26). Darüber hinaus gibt es klare Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Hypertonie und diabetischer Retinopathie. Eine strenge Blutdruckkontrolle reduziert die Verschlechterung der Retinopathie (27). Weitere

Risikofaktoren sind Nephropathie, Dyslipidämie, Rauchen und ein höherer Body-Mass-Index, die ebenfalls modifizierbar sind, um das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie zu verhindern (28) (29).

3.1.4 Früherkennung und Management

Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne diabetische Retinopathie sollten ermutigt werden, jährlich eine erweiterte Augenuntersuchung durchführen zu lassen, um den Beginn einer diabetischen Retinopathie frühzeitig festzustellen. Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus ohne diabetische Retinopathie sollten fünf Jahre nach Erstmanifestation des Diabetes mellitus jährliche erweiterte Augenuntersuchungen durchführen lassen. Patientinnen mit Diabetes, die planen, schwanger zu werden, sollten vor der Schwangerschaft eine augenärztliche Untersuchung durchführen lassen (18). Die diabetische Retinopathie kann während der Schwangerschaft auftreten oder fortschreiten. Dies basiert entweder auf den physiologischen Veränderungen durch die Schwangerschaft selbst oder auf den Veränderungen in der Gesamtkontrolle des Stoffwechsels. Daher sollte bei der Behandlung schwangerer Patientinnen mit Diabetes stets der Blutzuckerspiegel, der Blutdrucks sowie anderer mit der Schwangerschaft zusammenhängende Veränderungen überwacht werden (30). Während des ersten Trimesters sollte eine Augenuntersuchung durchgeführt werden, wobei je nach Schweregrad der Retinopathie wiederholte und nachfolgende Besuche geplant werden sollten (18). Frauen, die an Gestationsdiabetes erkranken, benötigen während der Schwangerschaft keine Augenuntersuchung und scheinen kein erhöhtes Risiko für eine diabetische Retinopathie während der Schwangerschaft zu haben (31).

Während der Pubertät zeigt sich eine beschleunigte Progression der diabetischen Retinopathie. Dieses relative Risiko wurde bei Pubertierenden im Vergleich zu ihren präpubertären Gegenstücken trotz ähnlicher Dauer des Diabetes mellitus mit 4,8 angegeben (32).

3.1.5 Diagnostik

Jede augenärztliche Untersuchung sollte die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, des Augendrucks, sowie die Untersuchung an der Spaltlampe des vorderen und hinteren Augenabschnitts mit erweiterter Pupille umfassen. Abhängig des dabei erhobenen Befundes der Netzhaut werden weitere Untersuchungen durchgeführt (33).

3.1.5.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT-Untersuchung bietet eine nicht-invasive Methode zur Visualisierung der Schichten der Netzhaut. Dadurch wird eine präzise dreidimensionale Darstellung ermöglicht, welche die Lokalisierung von Netzhautödemen erleichtert. Zusätzlich erlaubt sie die Bewertung der Photorezeptor-Integrität, die Messung der Nervenfaserschichtdicke und die Aufzeichnung der Interaktionen zwischen der Netzhaut und der Grenzschicht des Glaskörpers (33).

3.1.5.2 Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA)

Die OCTA hat sich als ein wichtiges Werkzeug bei der Diagnose und Überwachung von diabetischen Patient*innen, mit und ohne diabetische Retinopathie, etabliert. Sie ermöglicht zusätzlich die Visualisierung der retinalen und choroidalen Mikrogefäße sowie deren qualitative und quantitative Veränderungen, das Fortschreiten vaskulärer Erkrankungen, die Quantifizierung ischämischer Areale und die Erkennung präklinischer Veränderungen (34).

3.1.5.3 Fluoreszenzangiographie (FLA)

Mithilfe einer spezialisierten Funduskamera wird innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der intravenösen Verabreichung von Fluoreszein die Verteilung des Farbstoffs in den Blutgefäßen der Netzhaut dargestellt. Diese Methode ermöglicht die Detektion von Ischämien und Neovaskularisationen und mögliche Leckagen (33).

3.1.5.4 Digitale Netzhautfarbfotografie

Farbfotos der Netzhaut werden mithilfe einer Funduskamera aufgenommen. Diese dienen zum Beispiel der Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie (35).

3.1.5.5 B-Scan-Sonographie

Die B-Scan-Sonographie stellt eine Untersuchung der Netzhaut dar, wenn kein Funduseinblick möglich ist. Dies kann der Fall sein bei Glaskörperblutung oder weit fortgeschrittenem Katarakt (33).

3.1.6 Medikamentöse Therapie

3.1.6.1 Stand der Therapie der diabetischen Retinopathie 1985

1985 beschrieb W. Leydhecker die Behandlung der diabetischen Retinopathie wie folgt. Im frühen und mittleren Stadium sollten blutungshemmende Präparate wie Calciumdobesilat (Dexium) verabreicht werden und mikroaneurysmatische Läsionen sowie neugebildete Gefäße sollten mittels Licht- und Laserkoagulation behandelt werden. Durch eine großflächige Koagulation der Netzhautperipherie würde die Sauerstoffversorgung der zentralen Retina über die Choriokapillarschicht der Aderhaut verbessert, wodurch weitere Schädigungen verhindert oder zumindest verlangsamt werden konnten. Im fortgeschrittenen Stadium mit Glaskörperblutungen oder präretinalen Bindegewebssträngen war diese therapeutische Vorgehensweise nicht mehr erfolgsversprechend. Eine sorgfältige Regulierung des Blutzuckerspiegels und des Blutdrucks über den gesamten Tag hinweg unter Berücksichtigung der individuellen Lebensumstände der Patient*innen wurde entscheidende Bedeutung zu geordnet (36).

3.1.6.2 Stand der Therapie der diabetischen Retinopathie heute

Die Therapieempfehlungen bei diabetischer Retinopathie werden je nach Schweregrad der Erkrankung sowie dem Vorhandensein und Typ des diabetischen Makulaödems entschieden. Ein diabetisches Makulaödem kann entweder als zentruminvolviertes oder nicht-zentruminvolviertes diabetisches Makulaödem klassifiziert werden. Das diabetische Makulaödem kann in allen Stadien der diabetischen Retinopathie vorhanden sein. Kliniker/-Innen müssen bestimmte Interaktionen berücksichtigen, wenn sie Behandlungsoptionen festlegen (18). Zum Beispiel kann sich das diabetische Makulaödem nach einer panretinalen Laserphotokoagulation bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie verschlechtern (37). Alternativ kann sich der Schweregrad der diabetischen Retinopathie bei Augen, die mit Anti-VEGF-Behandlung bei einem diabetischen Makulaödem behandelt werden, verbessern (38) (39).

Das diabetische Makulaödem wird definiert, durch das Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden Merkmale (18):

- Verdickung der Netzhaut am oder innerhalb von 500 µm vom Zentrum der Makula.
- Harte Exsudate am oder innerhalb von 500 µm vom Zentrum der Makula, wenn sie mit angrenzender Netzhautverdickung assoziiert sind. (Diese Kriterien gelten nicht

für verbleibende harte Exsudate, die nach erfolgreicher Behandlung früherer Netzhautverdickungen verbleiben.)

- Eine Zone oder Zonen von Netzhautverdickungen von einer Papillengröße oder größer, wobei ein beliebiger Teil der Verdickung innerhalb von einem Papillendurchmesser vom Zentrum der Makula liegt (18).

Da das Risiko des Sehverlusts am größten ist, wenn das Makulaödem im Zentrum der Makula liegt, wird das diabetische Makulaödem nun unterteilt in entweder zentruminvolviert oder nicht zentruminvolviert. Die optische Kohärenztomographie ist die beste Methode, um ein zentruminvolviertes diabetisches Makulaödem zu erkennen und zu quantifizieren. Nach begonnener Behandlung können Veränderungen in der zentralen makulären Dicke, basierend auf OCT-Messungen, ein nützlicher Marker zur Beurteilung des Ansprechens sein (18).

Zusätzlich zur optimalen medizinischen Kontrolle des Blutzuckers, des Blutdrucks und des Serumcholesterinspiegels sind mehrere intraokulare Behandlungen zu Standardtherapien für die diabetische Retinopathie geworden (40). Bei Patient*innen mit diabetischem Makulaödem hat die Anwendung von Anti-VEGF-Therapie das Management reformiert, zur Anwendung kommen Wirkstoffen wie Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept. Seit 2010 haben mehrere große randomisierte Studien die Wirksamkeit aller drei Anti-VEGF-Wirkstoffe bei der Reduktion des diabetischen Makulaödems und bei der Verbesserung des Sehvermögens gezeigt (39), (41), (42), (43). Bei Augen mit diabetischem Makulaödem und anfänglich schlechter Sehschärfe (20/50 oder schlechter) konnte Aflibercept nach 2 Jahren eine bessere Sehschärfe bewirken als Bevacizumab (44). Trotz des Fortschritts in der Anti-VEGF-Therapie ist die optimale Häufigkeit der Injektionen und die Dauer des Behandlungsverlaufs weitgehend unbekannt. Die meisten Patient*innen benötigen möglicherweise im ersten Behandlungsjahr häufige intravitreale Anti-VEGF-Injektionen, während in den folgenden Jahren weniger Injektionen zur Aufrechterhaltung der Remission erforderlich sind (40). Für Patient*innen mit proliferativer diabetischer Retinopathie hingegen hat sich die panretinale Laserphotokoagulation als wirksam erwiesen, um das Risiko des Sehverlusts zu verringern (22). Die panretinale Laserphotokoagulation wird daher als bevorzugte Behandlung für Patient*innen mit allen Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie und schwerer nicht-proliferativer diabetischen Retinopathie betrachtet (45). Zusätzlich zur panretinalen Laserphotokoagulation haben aktuelle Studien auch Hinweise darauf geliefert, dass die intravitreale Injektion von Anti-VEGF eine sichere alternative Behandlung für proliferative

diabetische Retinopathie sein kann. Die klinische Wirksamkeit und mechanistische Bewertung von Aflibercept für proliferative diabetische Retinopathie (CLARITY) zeigte, dass Augen, die der Anti-VEGF-Gruppe (Aflibercept) zugewiesen wurden, nach einem Jahr bessere Sehschärfeergebnisse hatten als Augen, die der panretinale-Laserphotokoagulation-Gruppe zugewiesen wurden (46). Die randomisierte Studie des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network zeigte, dass die Sehschärfe-Ergebnisse in der Anti-VEGF-Gruppe (Ranibizumab) sowohl nach 2 Jahren als auch nach 5 Jahren nicht unterlegen waren im Vergleich zur panretinale-Laserphotokoagulation-Gruppe (47). Um die erwähnten Studienergebnisse in der klinischen Praxis anzuwenden, müssen jedoch die Einhaltung häufiger Nachuntersuchungen, die Behandlungsbelastung und die Präferenzen der Patient*innen berücksichtigt werden (22).

3.1.6.3 Die Zukunft der Therapie der diabetischen Retinopathie

Beobachtungen aus den Zulassungsstudien zur Anti-VEGF-Therapie beim diabetischen Makulaödem zeigten, dass die Anti-VEGF-Therapie auch signifikante Verbesserungen des Schweregrads der diabetischen Retinopathie bei Patient*innen mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie bewirken kann, und dies wurde auch in neueren prospektiven klinischen Studien bestätigt (48) (49) (50) (51). Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass die Anti-VEGF-Therapie in großem Umfang zur Routinebehandlung der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie eingesetzt wird. Die DRCR.net-Protokoll-W-Studie zeigte, dass die Anti-VEGF-Therapie für die nicht-proliferative diabetische Retinopathie das Auftreten von proliferativer diabetischer Retinopathie und eines diabetischen Makulaödems verhindern konnte, aber die endgültigen Sehergebnisse nicht von einer Strategie der initialen Beobachtung mit bedarfsweiser eingeleiteter Behandlung für proliferative diabetische Retinopathie oder diabetischem Makulaödem zu unterscheiden waren (51). Darüber hinaus führt die Anti-VEGF-Therapie zwar zu einer Regression vaskulärer Läsionen und scheinbaren Verbesserungen des Schweregrads der diabetischen Retinopathie, Berichte zeigen jedoch, dass die zugrunde liegende retinale Ischämie unverändert bleibt und Läsionen und Retinopathie oft schnell nach Absetzen wieder auftreten (52) (53).

Neue Behandlungen, die voraussichtlich in den nächsten zehn Jahren einen signifikanten Einfluss auf das Bild der diabetischen Retinopathie haben werden, zielen auf neue pathophysiologische Wege ab und verbessern die Dauer der Behandlungswirkung. Ein Beispiel hierfür ist Faricimab, ein bi-spezifischer monoklonaler Antikörper, der eine duale

Hemmung sowohl des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) als auch des Angiopoietin (Ang) und der Tyrosinkinase mit Immunglobulin-ähnlichen und epidermalen Wachstumsfaktor-Homologiedomänen bietet (54) (55). Die Hemmung von Ang-2 zusätzlich zu VEGF-A soll eine synergistische Wirkung haben, mit besserer vaskulärer Stabilität und Reduktion von vaskulärer Leckage (54). Die kürzlich durchgeführten Phase-3-Studien YOSEMITE und RHINE zeigten, dass intravitreales Faricimab bei diabetischem Makulaödem signifikante visuelle Gewinne erzielte, die mit Aflibercept vergleichbar waren, jedoch überlegene anatomische Ergebnisse aufwiesen. Vor allem hatte Faricimab eine dauerhafte Behandlungswirkung, wobei nach einem Jahr mehr als 70% bzw. 50% der Augen Dosierungsintervalle von 12 bis 16 Wochen bzw. 16 Wochen erreichten (55). Weitere vielversprechende Behandlungsstrategien zur Erhöhung der Dauerhaftigkeit und Reduzierung der Behandlungsbelastung umfassen Hochdosierungen von Aflibercept (8 mg), die kontinuierliche Abgabe von Ranibizumab über ein nachfüllbares Port-Delivery-System sowie Gentherapien mit Wirkstoffen wie RGX-314 und ADVM-022 zur langfristigen VEGF-Unterdrückung (56) (57) (58) (59). Durch eine längere Behandlungswirkung sollen diese Ansätze reale ungedeckte Bedürfnisse in der Behandlung des diabetischen Makulaödems ansprechen, wo eine hohe Behandlungsbelastung und/oder Probleme mit der Compliance die Ergebnisse in der Praxis verschlechtern (60).

3.2 Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung, die den zentralen Bereich der Netzhaut betrifft (1).

Die Macula lutea, auch bekannt als der "gelbe Fleck", ist der zentraler Bereich der Netzhaut mit einem Durchmesser von etwa 3 mm. In ihrem Zentrum befindet sich eine Vertiefung ohne Blutgefäße, die als Fovea centralis bezeichnet wird und einen Durchmesser von etwa 1,5 mm aufweist. Diese Region enthält nur Zapfen, während die anderen Neuronen, inklusive der Ganglienzellen, seitlich verschoben sind. Die Fovea centralis ermöglicht die höchste Sehschärfe. Obwohl die Makula nur 2 % der Fläche der Netzhaut ausmacht, sind 50 % der Zellen im visuellen Kortex mit der Verarbeitung von Informationen aus diesem kleinen Bereich beschäftigt. Die Fovea ist somit von unschätzbarem Wert für das Sehvermögen (1).

Die altersbedingte Makuladegeneration wird geschätzt bei 8,69 % der Weltbevölkerung vorhanden zu sein. Im Jahr 2020 waren 196 Millionen Menschen davon betroffen. Diese

Prävalenz wird voraussichtlich bis 2040 auf 288 Millionen steigen (61).

Trotz Fortschritten in der Behandlung bleibt die altersbedingte Makuladegeneration ein bedeutendes öffentliches Gesundheitsproblem und ist die führende Ursache für schwere Sehbeeinträchtigungen bei Personen über 55 Jahren in Ländern mit hohem Einkommen (62). Die psychosozialen Auswirkungen des mit der altersbedingten Makuladegeneration verbundenen Sehverlusts spiegeln sich darin wider, dass Menschen die altersbedingte Makuladegeneration als eines der schlimmsten möglichen Gesundheitsereignisse bewerten. Die altersbedingte Makuladegeneration gefährdet die zentrale Sehschärfe, die für visuell anspruchsvolle Aufgaben wie die zentrale Fixation, Lesen, Autofahren und das Erkennen von Gesichtern erforderlich ist. Die altersbedingte Makuladegeneration ist daher mit einer schlechteren Lebensqualität, eingeschränkter Mobilität und Unabhängigkeit sowie einem erhöhten Sturz- und Depressionsrisiko verbunden (63).

3.2.1 Einteilung

Die altersbedingte Makuladegeneration manifestiert sich in zwei Hauptformen, der trockenen und der feuchten Form. Der Fokus liegt bei der trockenen Form auf der Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut. Im Gegensatz dazu kommt es bei der feuchten Form zum Eindringen von pathologischen choroidalen Gefäßen entweder unter das Pigmentepithel oder durch die Bruchmembran hindurch unter die Netzhaut. Dieser Prozess geht mit subretinaler Exsudation, Blutungen und der Bildung fibrovaskulärer Membranen einher, die die zentrale Netzhautschicht zerstören (1).

3.2.2 Pathogenese

Die Alterung des Auges geht mit der Ansammlung unklar abgebauter zellulärer Rückstände einher, die aus dem retinalen Pigmentepithel (RPE) stammen und sich dort ansammeln, wo das RPE mit der Bruch-Membran und der neurosensorischen Netzhaut in Kontakt tritt. Diese Ablagerungen, sogenannte Drusen, sind typischerweise das erste ophthalmoskopische Anzeichen für AMD und treten auf, bevor die Sehfunktion merklich beeinträchtigt wird. Drusen sind komplexe Strukturen, die hauptsächlich aus Lipiden sowie Proteinen und Kohlenhydraten bestehen und als kleine weiße oder gelbliche Ablagerungen auf der Makula sichtbar werden können (64). Die Ablagerung von Drusen in der Bruch-Membran zusammen mit anderen strukturellen und biochemischen Veränderungen, die mit der Pathogenese von AMD verbunden sind, einschließlich anhaltender Aktivierung der Komplementkaskade und Entzündung, führen zu einer Verdickung und verminderten

Durchlässigkeit der Membran (65). Dies behindert sowohl den Nährstofftransport zur Netzhaut als auch den Abfallaustausch zur Choroidea und geht mit einer Verdünnung der choroidalen Gefäßstruktur einher. Diese Schritte, kombiniert mit neurodegenerativen Veränderungen innerhalb des Photorezeptor-RPE-Komplexes, führen zu pigmentären Anomalien des RPE, einschließlich Hypo- oder Hyperpigmentierung, in frühen oder mittleren Stadien der Krankheit (66). Diese Kombination von Faktoren führt zu beeinträchtigter Funktion des RPE und der Photorezeptoren (65).

3.2.2.1 Trockene altersbedingte Makuladegeneration

Die trockene altersbedingte Makuladegeneration ist durch einen langsam fortschreitenden Verlust der zentralen Sehschärfe gekennzeichnet, der auf die Degeneration der Choriokapillaris, den atrophischen Verlust der äußeren Netzhaut und der Störung sowie letztendlich dem Tod der Photorezeptorschicht zurückzuführen ist. Die geographische Atrophie ist die fortgeschrittene Form der trockenen AMD (66).

Drusen aggregieren und durchlaufen morphologische Veränderungen während des Fortschreitens der AMD. Kleine, scharf definierte Drusenpartikel, auch harte Drusen genannt, sind bei jüngeren Personen häufig und stellen kein Risiko für die AMD dar. Weiche Drusen sind weniger abgegrenzt und wachsen im Laufe der Zeit, verschmelzen zu konfluierenden Drusen und treten zusammen mit AMD auf. Letztendlich reifen weiche Drusen zu einer kristallinen Form heran, dies ist ein Prädiktor für geographische Atrophie (64). Retikuläre Pseudodrusen, auch bekannt als subretinale drusenoide Ablagerungen, sind strukturell mit weichen Drusen vergleichbar, befinden sich jedoch über dem RPE und weisen eine unterschiedliche Biochemie auf. Retikuläre Pseudodrusen treten häufig bei trockener AMD auf und sind im Gegensatz zu weichen Drusen mit einer zentralen choroidalen Ausdünnung und Abnahmen der Gefäßfläche und des Gefäßvolumens der Choriokapillaris verbunden (67) (68). Retikuläre Pseudodrusen neigen dazu, mit einer Dysfunktion des RPE und einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein (69). Im natürlichen Verlauf der trockenen AMD sammeln sich Drusen an und nehmen dann parallel zum Übergang von der intermediären zur fortgeschrittenen Erkrankung wieder ab (70).

3.2.2.2 Feuchte altersbedingte Makuladegeneration

Obwohl neovaskuläre Erkrankungen nur etwa 20% der Patient*innen mit AMD betreffen, ist diese klinische Form für etwa 90% der schweren zentralen Sehverluste durch AMD

verantwortlich (71). Die Pathogenese der feuchten AMD beinhaltet die Rekrutierung von Immunzellen in die geschädigte Makula und die Ausschüttung von proinflammatorischen und proangiogenen Zytokinen, insbesondere VEGF. Mehrere retinale Zelltypen, einschließlich RPE-Zellen, können ebenfalls VEGF exprimieren und ausschütten (72). VEGF stimuliert die Proliferation und Migration von Endothelzellen und führt zu Angiogenese und erhöhter vaskulärer Permeabilität (73). Aus den neu gebildeten Blutgefäßen tritt Flüssigkeit aus, dies schädigt die Schicht der Fotorezeptoren und die Sehkraft wird beeinträchtigt. Obwohl die abnormen Gefäße der feuchten AMD typischerweise aus der choroidalen Zirkulation entstehen, können auch Neovaskularisationen und Leckagen aus der retinalen Gefäßbildung hervorgehen. Unbehandelt führt diese subretinale Exsudation zu Fibrose und Atrophie der Makula sowie zu einer irreversiblen zentralen Sehverlust in nur wenigen Monaten (64).

3.2.3 Risikofaktoren

Genetische Einflüsse und Umweltfaktoren beeinflussen die Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der AMD signifikant an, wobei bei über 85-jährigen Personen mehr als 30 % betroffen sind, jedoch nicht zwangsläufig das Stadium bilateral schwerwiegender Sehstörungen erreicht wird. Rauchen stellt einen maßgeblichen Risikofaktor dar (1). Bei Raucher*innen erhöht sich das Risiko an einer AMD zu erkranken um das 2-4-fache (64). Des Weiteren gelten Übergewicht und eine fettreiche Ernährung als Risikofaktoren. Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese erhöht das AMD-Risiko um das 3- bis 6-fache. Zahlreiche genetische Varianten wurden identifiziert, darunter insbesondere der Komplementfaktor H (CFH) sowie LOC387715, welche als bedeutende genetische Prädispositionsfaktoren gelten. Zudem weist die kaukasische Bevölkerung ein höheres Risiko auf als Personen afrikanischer Herkunft. Im Allgemeinen wird angenommen, dass eine übermäßige Exposition gegenüber Licht die Entstehung der AMD begünstigt (fototoxischer Effekt) (1).

3.2.4 Früherkennung und Management

Patient*innen mit altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium und/oder einer familiären Vorgeschichte von AMD sollten ermutigt werden, ihre Sehschärfe mit monokularen Sehtests (z. B. Amsler-Gitter oder elektronische Heimüberwachung) selbst zu überprüfen und regelmäßige erweiterte Augenuntersuchungen zur Erkennung des intermediären Stadiums der AMD durchführen zu lassen (71).

Patient*innen mit einem Hochrisiko-Phänotyp für AMD haben ein erhöhtes Risiko, eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln und sollten über Methoden zur Erkennung neuer Symptome von choroidalen Neovaskularisationen informiert werden, einschließlich der Selbstüberwachung. Sie sollten auch über die Notwendigkeit informiert werden, neue Symptome umgehend einem*einer Augenarzt*Augenärztin zu melden, der*die bestätigen kann, ob die neuen Symptome von choroidalen Neovaskularisationen stammen und der*die gegebenenfalls eine erforderliche Behandlung einleiten kann (71).

3.2.5 Diagnostik

Bei Patient*innen mit altersbedingter Makuladegeneration sind regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen von grundlegender Bedeutung, um potenzielle Veränderungen frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Behandlung einzuleiten. Eine umfassende Augenuntersuchung sollte durchgeführt werden, welche verschiedene diagnostische Verfahren umfasst. Dazu gehören die Verwendung des Amsler-Gitters zur Überprüfung der zentralen Sehfunktion sowie die Untersuchung der Makula mittels der Funduskopie an der Spaltlampe, um strukturelle Veränderungen zu identifizieren. Zusätzlich können bei der binokularen Spaltlampen-Biomikroskopie des Augenhintergrunds subtile klinische Anzeichen einer choroidalen Neovaskularisation zu erkennen sein (71).

3.2.5.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist wichtig für die Diagnose und Behandlung der AMD, insbesondere im Hinblick auf die Feststellung des Vorhandenseins von subretinaler und intraretinaler Flüssigkeit sowie zur Dokumentation des Ausmaßes der retinalen Verdickung (74). Die optische Kohärenztomographie definiert die Querschnittsarchitektur der Netzhaut, dies ist mit keiner anderen Bildgebungstechnologie möglich. Sie kann das Vorhandensein von Flüssigkeit aufzeigen, die durch Biomikroskopie allein nicht erkennbar ist. Sie hilft auch bei der Bewertung der Reaktion der Netzhaut und der retinalen Pigmentepithelzellen auf die Therapie, indem strukturelle Veränderungen genau verfolgt werden können. Neuere OCT-Modalitäten, einschließlich SD-OCT, sind bevorzugte Technologien. Fortschritte in der OCT haben die Bildauflösung erhöht und die Fähigkeit zur Erkennung struktureller Veränderungen der Netzhaut und der Choroidea verbessert (71).

3.2.5.2 Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA)

Die OCTA ist eine neuere Bildgebungsmodalität, die eine nicht-invasive Bewertung der Gefäßstrukturen der Netzhaut und der Aderhaut ermöglicht und zunehmend häufiger bei der Bewertung und Behandlung von AMD angewendet wird (71).

3.2.5.3 Fluoreszenzangiographie (FLA)

Die intravenöse Fundus-Fluoreszenzangiographie ist indiziert, wenn Patient*innen über neue Metamorphopsien klagen oder eine unerklärliche Sehverschlechterung auftritt und/oder wenn die klinische Untersuchung eine Erhöhung des retinalen Pigmentepithels, Makulaödeme, subretinale Blutungen, harte Exsudate oder subretinale Fibrosen ergibt, oder wenn die OCT-Untersuchung Hinweise auf Flüssigkeitsansammlungen zeigt (71).

3.2.5.4 Fundusfotografie

Farbfundusfotografien können bei der Durchführung einer Angiographie angefertigt werden, da sie nützlich sind, um Orientierungspunkte zu finden, seröse Ablösungen der neurosensorischen Netzhaut und das RPE zu bewerten und die Ätiologie der blockierten Fluoreszenz zu bestimmen. Fundusfotografien können auch als Ausgangsreferenz für ausgewählte Patient*innen mit fortgeschrittener nicht-neovaskulärer AMD und zur Nachbeobachtung von behandelten Patient*innen verwendet werden (71)

3.2.5.5 Fundus-Autofluoreszenz

Die Fundus-Autofluoreszenz ist hilfreich, um Areale der geografischen Atrophie zu zeigen und ihren Fortschritt zu überwachen. Einige Muster der Autofluoreszenz können schnellere Raten der geografischen Atrophie vorhersagen. Außerdem kann die Fundus-Autofluoreszenz verwendet werden, um Lipofuszin in der retinalen Pigmentepithelzellschicht zu quantifizieren (75).

3.2.6 Medikamentöse Therapie

3.2.6.1 Stand der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration 1985

1985 bestand die Therapie der altersbedingten Makuladegeneration aus gefäßerweiternden und gefäßabdichtenden Medikamenten, welche durch monatelange Verabreichung das Fortschreiten der Makuladegeneration verzögern konnten. Dadurch wurde jedoch der objektive Befund nicht geändert. Stellten sich in der Fluoreszenzangiographie Neovaskularisationen dar, wurde empfohlen, diese mit Laser zu veröden (36).

3.2.6.2 Stand der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration heute

Die Erkenntnis, dass VEGF die choroidalen Neovaskularisationen vorantreibt, sowie dass die Hemmung der VEGF-Aktivität diesen Prozess stören kann, gehört zu den bedeutendsten Fortschritten in der Augenheilkunde der letzten 50 Jahre (76). Anti-VEGF-Medikamente wirken, indem sie direkt mit VEGF oder mit VEGF-Rezeptoren interagieren. Diese Medikamentenklasse hat alle bisherigen Behandlungsmethoden übertroffen, indem sie Verbesserungen der bestkorrigierten Sehschärfe von der Ausgangsbasis ermöglicht und die Sehfunktion aufrechterhält. Sie ist mittlerweile die Grundlage für die Behandlung der feuchten AMD (64). Jährlich erhalten etwa 1 Million Patient*innen VEGF-Inhibitoren, darunter Patient*innen mit feuchter AMD sowie anderen angiogenen Netzhauterkrankungen (76). Im Vergleich dazu ist die trockene AMD wesentlich häufiger (circa 80%), macht jedoch nur ein Viertel der AMD-assoziierten Fälle von schwerem Sehverlust aus (77). Die trockene AMD hat keine präventiven oder therapeutischen Optionen (64).

Um die Vorteile der Anti-VEGF-Behandlung aufrechtzuerhalten, sind regelmäßige und häufige Nachuntersuchungen und erneute Behandlungen erforderlich. Die derzeit verfügbaren VEGF-Inhibitoren, die durch intravitreale Injektion verabreicht werden, umfassen Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept und Brolucizumab. Die empfohlenen Dosierungsschemata sind alle 4–8 Wochen für Ranibizumab und Bevacizumab, alle 12 Wochen für Aflibercept und alle 8–12 Wochen für Brolucizumab. Alternative Dosierungsprotokolle für Anti-VEGF umfassen pro re nata (PRN) oder Treat-and-Extend. Diese Protokolle beginnen mit einer Einleitungsphase - normalerweise 3 Monate - mit festen monatlichen Dosierungen. Bei PRN-Dosierung erfolgen monatliche Auswertungen, bei denen Injektionen je nach OCT-Befunden von aktiver Exsudation oder stabiler Erkrankung verabreicht oder zurückgehalten werden. Die Treat-and-Extend-Strategie beinhaltet die intravitreale Injektion bei jedem Besuch, auch wenn keine Krankheitsaktivität beobachtet wird. Wenn jedoch makuläre Flüssigkeit sichtbar im OCT unterdrückt oder eliminiert wird, wird der Zeitraum bis zum nächsten Besuch um einen vorab geplanten Betrag verlängert. Bei Flüssigkeitsrezidiven wird eine Injektion verabreicht und der Zeitraum bis zum nächsten Besuch wird verkürzt (64).

Einen weiteren Ansatz der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration basiert auf der Annahme, dass oxidative Prozesse, wie sie durch UV-Exposition und Rauchen verursacht werden, mit dem Fortschreiten der AMD in Verbindung gebracht werden

können. Die Studie zu altersbedingten Augenerkrankungen (AREDS) wurde konzipiert, um festzustellen, ob Antioxidantien eine schützende Wirkung für AMD-Patient*innen haben. Bei der AREDS handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie mit 3640 Teilnehmern, die je nach Schweregrad der Erkrankung in vier Gruppen eingeteilt wurden. Die Studie zeigte, dass das Risiko eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln bei Patient*innen, die Hochrisiko-Merkmale vorwiesen und die eine Kombination von 400 IE Vitamin E, 500 mg Vitamin C, 15 mg Beta-Carotin, 2 mg Kupfersäure und 80 mg Zinkoxid einnahmen, in 34 % der Fälle reduziert wurde. Eine weitere Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um festzustellen, ob die Zugabe von Lutein + Zeaxanthin, langkettigen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren oder einer Kombination von beidem das Risiko für das Fortschreiten der fortgeschrittener AMD verringert. Die Ergebnisse der Studie führten dazu, dass das Karotinoid durch Lutein + Zeaxanthin in der AREDS-Formel ersetzt wurde. Eine Einschränkung der AREDS-Studie ist, dass sie nicht zwischen trockener AMD und feuchter AMD unterschied und nur eine gewisse Wirksamkeit bei der Verringerung des Fortschreitens der intermediären AMD zu fortgeschrittener AMD zeigte (78).

3.2.6.3 Die Zukunft der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration

Faricimab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der sowohl VEGF-A als auch Angiopoietin-2 anspricht (79). Zwei multizentrische prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien (TENAYA und LUCERNE) wurden 2019 gestartet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab zu bewerten, welches alle 12 und 16 Wochen intravitreal injiziert wurde (mit der Möglichkeit, das Behandlungsintervall auf alle 8 oder 12 Wochen zu reduzieren). Im Vergleich dazu wird Aflibercept alle 8 Wochen bei unbehandelten Patient*innen mit feuchter AMD verabreicht. Die ersten Ergebnisse nach einem Jahr zeigten, dass Patient*innen, die Faricimab in Intervallen von bis zu 16 Wochen erhielten, visuelle Ergebnisse erzielten, die nicht unterlegen waren, verglichen mit Aflibercept, welches alle 8 Wochen verabreicht wurde. Darüber hinaus wurden 45 % der Patient*innen in beiden Studien mit einer Injektionsfrequenz von 16 Wochen behandelt, dies gibt Hoffnung, die Behandlungslast bei Patient*innen mit feuchter AMD signifikant zu reduzieren. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten auch, dass Faricimab im Allgemeinen gut vertragen wurde, ohne dass neue oder unerwartete unerwünschte Ereignisse auftraten (80).

Eine weitere zukünftige Behandlungsmöglichkeit der feuchten AMD stellt das Ranibizumab-Port-Delivery-System (R-PDS) dar. Das R-PDS ist ein langwirksames Arzneimittelverabreichungssystem, welches die kontinuierliche Verabreichung einer individuell angepassten Formulierung von Ranibizumab in den Glaskörper ermöglicht. Das PDS umfasst ein dauerhaftes, nachfüllbares Implantat, das chirurgisch durch einen kleinen Schnitt in die Sklera und die Pars Plana eingeführt wird (81). Die Archway-Studie ist eine Phase-III-Multizenter-, randomisierte, visuell beurteilte, aktive Vergleichsstudie zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von R-PDS bei Patient*innen mit feuchter AMD. Sie vergleicht die Studiengruppe, die R-PDS 100mg/ml mit Auffüllung/Austausch alle 24 Wochen erhält, mit der Kontrollgruppe, die monatliche Injektionen von Ranibizumab 0,5mg (10mg/ml) erhält (82). Die Studie zeigte, dass das R-PDS im Vergleich zu monatlichen Ranibizumab-Injektionen hinsichtlich der Änderung der Sehschärfe von der Baseline bis zur Woche 40 nicht unterlegen ist. Außerdem benötigten 98% der Patient*innen mit R-PDS keine zusätzliche Behandlung vor der ersten geplanten Auffüllung und erhielten bis zur Woche 40 etwa fünfmal weniger zusätzliche Behandlungen. Das R-PDS könnte somit alle 6 Monate oder länger aufgefüllt werden, was potenziell die Behandlungsbelastung reduziert, während die Sehkraft erhalten bleibt. Dennoch sind Komplikationen wie Glaskörperblutung, Netzhautablösung, Endophthalmitis oder schlechte konjunktivale Verträglichkeit inhärente Risiken der chirurgischen Implantation eines Glaskörperspeichers (80).

Mögliche Therapieansätze für die trockene altersbedingte Makuladegeneration werden untersucht. Ein Ansatz ist die Hemmung der Aktivierung des Komplementsystems. Die Aktivierung des Komplementsystems kann über den klassischen, alternativen oder Lektin-Weg erfolgen. Die drei Wege konvergieren bei C3 und führen zur Kaskade bis zu C5, gefolgt von der Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC) und anschließender Apoptose der retinalen Zellen. Der klassische Weg wird durch Ablagerungen von Immunkomplexen wie IgG und IgM aktiviert, und C1q initiiert eine Konformationsänderung im C1-Komplex, der anschließend C3 spaltet und die Kaskade bis zu C5 fortsetzt. Der alternative Weg wird durch spontane Hydrolyse von C3 aktiviert. Komplementfaktoren B, I und D sind an der Bildung von C5 beteiligt, das anschließend den MAC bildet und zur Zellapoptose im alternativen Weg führt. Komplement-Inhibitoren haben bei der Therapie der geographischen Atrophie ein Potenzial gezeigt, wobei Pegcetacoplan und Avacincaptad Pegol eine signifikante Reduktion der Wachstumsrate der geographischen Atrophie demonstriert haben. Pegcetacoplan hat eine Verringerung der

Wachstumsrate der geographischen Atrophie über 24 Monate gezeigt. Diese Studien haben ein gutes Ansprechen bei Patient*innen mit trockener AMD gezeigt, wobei das Ansprechen nach 18 Monaten Therapie zunahm, obwohl in einigen Fällen behandelbare okkulte neovaskuläre Membranen auftraten. Dies könnte zu potenziellen Kombinationstherapien bei Fällen von gemischter trockener und feuchter AMD führen und eröffnet einen neuen Bereich für die medizinische Behandlung der Netzhaut, die darauf abzielt, die atrophischen und neovaskulären Antriebe bei der Makuladegeneration auszugleichen. Es besteht weiterhin Bedarf an Erfahrung mit größeren Kohorten, um diesen revolutionären Wandel im Behandlungsparadigma der trockenen AMD zu bewerten (78).

Einen weiteren Ansatz zur Therapie der trockenen AMD stellt die Gentherapie dar. Bei der Gentherapie werden therapeutische Maßnahmen zur Expression von Komplement-Inhibitoren eingesetzt. Verabreichungswege umfassen die subretinale und intravenöse Verabreichung. Gentherapie, die auf das Komplementsystem abzielt, birgt Potenzial, da wie zuvor erwähnt Komplement-Inhibitoren vielversprechend sind, um das Wachstum von geografischen Atrophien zu reduzieren. Die subretinale Injektion von GT005 erfordert einen chirurgischen Eingriff. HMR59 hingegen erfordert eine einzige intravitreale Dosis, dies verringert die Behandlungsbelastung für Patient*innen. Die Vorteile der Gentherapie liegen darin, dass es sich um eine einmalige Behandlung handelt, dies würde sich positiv auf die Skalierung der Behandlung und den klinischen Arbeitsablauf auswirken. Der Nachteil der Gentherapie besteht darin, dass eine invasive Behandlung erforderlich ist, um die Therapie zu verabreichen, dies ist mit dem Risikoprofil einer Vitrektomie-Operation verbunden (78).

Die Stammzelltherapie als Behandlung der trockenen altersbedingten Makuladegeneration birgt Potenzial für regenerative Prozesse. Stammzellen werden im Allgemeinen aus menschlichen embryonalen Zellen, Knochenmarkstammzellen und allogenen menschlichen Stammzellen gewonnen. Die Stammzelltherapie kann in Therapien unterteilt werden, die darauf abzielen einerseits die Netzhautzellen zu regenerieren, andererseits in Therapien, die darauf abzielen trophische Faktoren bereitzustellen, um den Verlust von Netzhaut- und RPE-Zellen zu reduzieren. Die Verabreichungswege umfassen subretinale Transplantation, subtenonale, retrobulbäre und intravenöse Wege. Stammzelltherapien befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium. Die Stammzelltherapie ist ein wachsendes Forschungsfeld, jedoch haben bisher keine Therapien in klinischen Studien am Menschen eine Regeneration der Netzhaut gezeigt. Die Stammzelltherapie bietet

theoretisch den Vorteil, die Regeneration der Netzhaut möglicherweise zu fördern. Nachteile der Stammzelltherapie sind die Notwendigkeit invasiver Mittel zur Verabreichung der Behandlung, wobei wiederum die potenziellen Komplikationen der Vitrektomie-Chirurgie bestehen (78).

3.3 Das trockene Auge

Das trockene Auge, auch als Keratoconjunctivitis sicca oder Sicca-Syndrom bekannt, ist eine komplexe Erkrankung des Tränenfilms, die durch eine reduzierte Tränenproduktion und/oder Tränenfilminstabilität charakterisiert ist. Diese Dysfunktion führt zu Augenbeschwerden, visuellen Symptomen und entzündlichen Veränderungen der Augenoberfläche (83).

Das trockene Auge ist eine häufige Ursache für Augenreizungen und veranlasst viele Patient*innen, augenärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (84). Obwohl sich die Symptome oft durch eine Behandlung lindern lassen, bleibt die Erkrankung in der Regel chronisch, was sowohl für Patient*innen als auch für Ärzte*Ärztinnen frustrierend sein kann. Darüber hinaus kann das trockene Auge eine verminderte Sehschärfe verursachen (85). Des Weiteren kann das trockene Auge die Ergebnisse von operativen Eingriffen am vorderen Augenabschnitt, wie Hornhaut-, Katarakt- und refraktiver Chirurgie, negativ beeinflussen (83).

Betroffen sind Personen jeden Alters, die Symptome umfassen Augenreizungen (z.B. Brennen, ein Kratz- oder Sandgefühl), Rötungen, Schleimausfluss, schwankendes Sehvermögen und Anomalien des Tränenmeniskus. Eine Stase oder Verstopfung der Meibom-Drüsen kann ebenfalls beobachtet werden. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass nicht alle Patient*innen mit diesen Symptomen tatsächlich an einem trockenen Auge leiden, es ist daher wichtig mögliche andere Ursachen dieser Symptome auszuschließen (83).

Epidemiologische Daten zur Erkrankung des trockenen Auges sind begrenzt, da eine Diagnose nicht durch einen einzigen Test bestätigt werden kann. Die Erkrankung ist jedoch weit verbreitet und führt in unterschiedlichen Graden von Unbehagen und Sehbehinderung bis zu flächiger Hornhauterosion (83). Klinische Studien zeigten, dass bei etwa 17% von 2.127 aufeinanderfolgenden neuen ambulanten Patient*innen nach einer umfassenden Untersuchung trockene Augen diagnostiziert wurden, wobei diese Studien möglicherweise nicht die Gesamtbevölkerung repräsentieren (86).

3.3.1 Einteilung

Das trockene Auge wird im Allgemeinen anhand einer Kombination aus Symptomen und klinischen Zeichen klassifiziert. So kann das trockene Auge als leicht, mäßig oder schwer eingestuft werden, basierend auf sowohl Symptomen als auch klinischen Zeichen, wobei der Schwerpunkt stärker auf den Symptomen liegt (87). Aufgrund der Natur des Syndroms des trockenen Auges ist diese Klassifizierung ungenau, da sich die Merkmale auf den verschiedenen Ebenen überschneiden (83).

Patient*innen mit leichtem Sicca-Syndrom können Symptome wie Reizung, Juckreiz, Schmerzen, okuläre Beschwerden, Brennen oder intermittierende verschwommene Sicht haben. Die Diagnose des Sicca-Syndroms in seiner leichten Form ist schwierig, da es eine inkonsistente Korrelation zwischen berichteten Symptomen und klinischen Zeichen gibt. Patient*innen können okuläre Dysästhesien im Zusammenhang mit dem Tragen von Kontaktlinsen oder anderen Ursachen als Trockenheit empfinden, selbst wenn die Tränenfunktion normal ist. Eine effektivere Linderung der Symptome kann erreicht werden, wenn Zustände, die mit trockenem Auge in Verbindung stehen, von anderen Ursachen unterschieden werden können. Da die verschiedenen Formen des trockenen Auges einen chronischen Verlauf haben, ermöglicht die wiederholte Beobachtung und Berichterstattung der Symptome im Laufe der Zeit die klinische Diagnose des trockenen Auges in den meisten Fällen (83).

Patient*innen mit mäßigem Sicca-Syndrom haben verstärkte Beschwerden und häufigere Symptome, und der negative Effekt auf die visuelle Funktion kann konsistenter werden. Patient*innen mit schwerem Syndrom des trockenen Auges haben eine zunehmende Häufigkeit visueller Symptome, die konstant und potenziell behindernd werden können (83).

Das trockene Auge kann in eine von zwei Formen kategorisiert werden: hyposekretiv (Defizit der wässrigen Phase des Tränenfilms) und evaporativ (abnormaler Lipidaufbau des Tränenfilms), oder einer Mischung dieser beiden Typen. Die Mehrzahl der Patient*innen weisen ein gemischtes Zustandsbild auf (83).

Die Kategorie des tränenfilmdefizitären trockenen Auges bezieht sich hauptsächlich auf eine unzureichende Tränenproduktion durch die Tränendrüsen, jedoch kann auch eine unzureichende Wassersekretion durch die Bindehaut zu einem hyposekretiven trockenen Auge beitragen. Die Klasse des evaporativen trockenen Auges wurde unterteilt, um

zwischen den Ursachen zu unterscheiden, die von intrinsischen Bedingungen der Lider und der Augenoberfläche abhängen, und jenen, die durch extrinsische Einflüsse entstehen (88).

3.3.2 Pathogenese

Die okuläre Oberfläche und die Tränendrüsen funktionieren als integrierte Funktionseinheit der Tränenflüssigkeit. Eine Erkrankung oder Funktionsstörung dieser Einheit führt zu einem instabilen und schlecht erhaltenen Tränenfilm, der Symptome von Augenreizungen verursacht und möglicherweise das Epithel der okulären Oberfläche schädigt. Funktionsstörungen können durch Alterung, Geschlecht, einen Rückgang unterstützender Faktoren, wie androgene Hormone, Lid- und/oder Lidschlaganomalien, systemische entzündliche Erkrankungen (z.B. Sjögren-Syndrom, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen oder rheumatoide Arthritis), Erkrankungen der okulären Oberfläche (z.B. Herpes-simplex-Virus Keratitis) oder Operationen, die die trigeminalen afferenten sensorischen Nerven stören (z.B. Laser-in-situ Keratomileusis (LASIK), Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)), sowie systemische Erkrankungen oder Medikamente, die die efferenten cholinergen Nerven, welche die Tränensekretion stimulieren, stören, entstehen (83). Eine verminderte Tränenproduktion initiiert eine Entzündungsreaktion auf der okulären Oberfläche, die sowohl lösliche als auch zelluläre Mediatoren einbezieht (89) (90). Klinische und grundlegende Forschungen deuten darauf hin, dass diese Entzündung eine Rolle in der Pathogenese des trockenen Auges spielt (91). Das Konzept des okulären Oberflächen-Mikroumfelds, das aus verschiedenen Geweben, Zellen und Matrices sowie dem okulären Oberflächen-Mikrobiom besteht, wurde 2017 beschrieben. Diese Komponenten arbeiten zusammen, um die Integrität und normale Funktion der okulären Oberfläche zu erhalten. Eine Beeinträchtigung einer oder mehrerer Komponenten kann zu einer gestörten Homöostase der okulären Oberfläche führen und ein Sicca-Syndrom verursachen. Mit dieser Hypothese sollte eine erfolgreiche Behandlung des Sicca-Syndroms darauf abzielen, die Homöostase des okulären Oberflächen-Mikroumfelds wiederherzustellen (92).

3.3.3 Risikofaktoren

Zahlreiche Risikofaktoren wurden identifiziert, die zur Entstehung und Verschlechterung des trockenen Auges beitragen können. Höheres Alter und weibliches Geschlecht sind die Hauptrisikofaktoren für das trockene Auge (83). Eine japanische Studie fand, dass Büroangestellte, die visuelle Anzeigeeinheiten nutzen, eine erhöhte Prävalenz des

trockenen Auges aufweisen (93).

Der Gebrauch bestimmter Medikamente kann das Risiko für die Entstehung des trockenen Auges erhöhen. Insbesondere die Anwendung von Glaukom-Medikamenten, die Benzalkoniumchlorid enthalten, wurde als Risikofaktor identifiziert (94). Auch die Verwendung von Antihistaminika, Antidepressiva, Angstlösern und oralen Kortikosteroiden wurde in Verbindung mit einem erhöhten Risiko gebracht. Im Gegensatz dazu waren ACE-Hemmer mit einem geringeren Risiko verbunden (95).

Rheumatoide Arthritis wurde in zwei Studien als Risikofaktor für das Trockene Auge festgestellt (96) (97).

Die Beaver Dam Eye Study ergab, dass Rauchen und die Einnahme von Multivitaminen nach Kontrolle von Alter und Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für das trockene Auge verbunden sind. Der Konsum von Koffein wurde mit einem verringerten Risiko in Verbindung gebracht (96). Eine weitere Studie identifizierte Schlafstörungen als Risikofaktor für das trockene Auge und stellte fest, dass die Verwendung von Beruhigungsmitteln möglicherweise die Entwicklung der Erkrankung begünstigt (98). In der Women's Health Study mit 25.665 postmenopausalen Frauen wurde festgestellt, dass eine Hormonersatztherapie, insbesondere die alleinige Verwendung von Östrogen, mit einem erhöhten Risiko für klinisch diagnostiziertes Sicca-Syndrom oder schwere Symptome assoziiert ist (99). Eine große bevölkerungsbasierte Studie aus China fand eine Prävalenz des trockenen Auges von 17,5% bei Patient*innen mit Diabetes, insbesondere bei denen mit schlechter Stoffwechselkontrolle (100).

3.3.4 Früherkennung und Management

Patient*innen mit Sicca-Syndrom weisen oft viele beitragende Faktoren auf. Es ist unerlässlich, alle ursächlichen Faktoren zu behandeln, die einer Behandlung zugänglich sind. Der Tränenersatz allein ist oft erfolglos, wenn zusätzliche ursächliche Faktoren nicht therapiert werden (83).

Die Patientenaufklärung ist ein äußerst wichtiger Aspekt des erfolgreichen Managements des Sicca-Syndroms. Die Patient*innen sollten über den natürlichen Verlauf und die chronische Natur des Sicca-Syndroms aufgeklärt werden. Realistische Erwartungen bezüglich der therapeutischen Ziele sollten gesetzt und mit den Patient*innen besprochen werden (83).

3.3.5 Diagnostik

Es gibt einige Erkrankungen der Augenoberfläche, welche Symptome verursachen, die denen des trockenen Auges ähnlich sind. Dazu zählen Fremdkörpergefühl, leichtes Jucken, Reizung und Schmerzen. Die Identifikation von charakteristischen Merkmalen der auslösenden Faktoren, wie ungünstige Umgebungen (z.B. Flugreisen, niedrige Luftfeuchtigkeit, Luftzüge von Ventilatoren oder einer Klimaanlage, schlechtsitzende Schlafapnoe-Geräte), längere visuelle Anstrengungen (z.B. Lesen, digitale Geräte) oder symptomatische Linderung durch die Verwendung von künstlichen Tränenersatzmittel, ist hilfreich bei der Diagnose des trockenen Auges. Unterstützende klinische Beobachtungen und Tests werden zur Bestätigung der Diagnose herangezogen (83).

3.3.5.1 Spaltlampen-Biomikroskopie

Bei der Spaltlampen-Biomikroskopie soll auf die Qualität, Quantität und Stabilität des Tränenfilms geachtet werden. Zusätzlich sollte auf mögliche andere Ursachen okulärer Irritationen geachtet werden (83).

Zunächst wird der Tränenfilm analysiert, wobei die Höhe des Tränenmeniskus entlang des unteren Augenlids, das Vorhandensein von Ablagerungen, die Viskosität des Tränenfilms, Schleimfäden sowie schaumiger Ausfluss am Lidrand beurteilt werden. Ebenso wichtig ist die Bestimmung der Tränenfilmaufreißzeit und deren Muster (83).

Die Wimpern werden auf Anzeichen von Trichiasis, Distichiasis, Madarosis sowie Demodex und Ablagerungen untersucht. Bei den vorderen und hinteren Lidkanten liegt der Fokus auf Anomalien der Meibom-Drüsen wie Orifice-Metaplasie, reduzierter Ausdrucksfähigkeit der einzelnen Meibom-Drüsen, Atrophie und der Beschaffenheit des Meibom-Drüsensekrets, welches trüb, verdickt, schaumig oder mangelhaft sein kann. Zudem wird auf Vaskularisation, die die mukokutane Grenze überquert, Keratinisierung, Vernarbung und Hyperämie der Lidkante geachtet (83).

Die Tränenpünktchen werden hinsichtlich ihrer Durchgängigkeit und Position sowie auf das Vorhandensein und die Position von Punctum-Plugs geprüft (83).

Die Bindehaut wird im inferioren Fornix und an der tarsalen Bindehaut auf Schleimfäden, Vernarbungen, Erythem, papilläre Reaktionen, Follikelvergrößerung, Keratinisierung, subepitheliale Fibrose, Verkürzung des Fornix und Symblepharon untersucht. Bei der bulbären Bindehaut, die in allen vier Quadranten untersucht wird, wird auf punktförmige Färbung mit Fluoreszein und/oder Lissamingrün, Hyperämie, Konjunktivochalasis, lokalisierte Austrocknung, Keratinisierung, Chemosis, Chalasis und Follikel geachtet.

Besonders die Färbung der Bindehaut mit Lissamingrün kann bei der frühen Diagnose des Sjögren-Syndroms hilfreich sein (83).

Die Untersuchung der Hornhaut umfasst die Beurteilung von lokalisierter interpalpebraler Austrocknung, punktförmigen epithelialen Erosionen mittels Fluoreszein-Färbung, punktförmiger Färbung mit Rose-Bengal-, Lissamingrün oder Fluoreszein-Farbstoffen sowie das Vorhandensein von Filamenten, epithelialen Defekten, Basalmembranunregelmäßigkeiten, Schleimplatten, Keratinisierung, Pannusbildung, Verdünnung, Infiltraten, Ulzerationen, Vernarbungen und Neovaskularisation. Zudem wird auf Hinweise von Hornhaut- oder refraktiver Chirurgie geachtet (83).

3.3.5.2 Diagnostische Tests

Färbungen wie Fluorescein machen Abnormalitäten und Veränderungen an der Hornhautoberfläche sichtbar, die mit dem trockenen Auge übereinstimmen und mit der Spaltlampe erkennbar sind. Diese Methode ist eine der grundlegenden Techniken zur Untersuchung von trockenem Auge, da sie die betroffenen Bereiche der Hornhaut direkt sichtbar macht (101).

Ein weiterer wesentlicher Test zur Beurteilung der Tränenfunktion ist der Tränenfilm-Aufrisszeit-Test. Dieser Test misst, wie lange es dauert, bis der Tränenfilm auf einem fluoreszeingefärbten Auge nach dem Blinzeln aufreißt. Dazu wird der Tränenfilm nach mehreren Blinzeln mit der Spaltlampe unter Blaulicht-Beleuchtung mit einem gelben Filter untersucht, um trockene Stellen auf der Hornhaut zu identifizieren. Tränenfilm-Aufrisszeiten unter 10 Sekunden gelten als abnormal und weisen auf eine Instabilität des Tränenfilms hin (101).

Ein weiterer wichtiger Test ist der Schirmer-Test, der die Tränenproduktion aus der Tränendrüse misst. Hierbei wird ein steriler Papierstreifen für fünf Minuten in das untere Augenlid eingelegt, um die Feuchtigkeitsmenge auf dem Streifen zu messen. Je weniger Feuchtigkeit auf dem Papier, desto geringer ist die Tränenproduktion. Ein Wert von 5 mm oder weniger wird als abnormal betrachtet (101).

Zusätzlich zu diesen Tests gibt es weitere Methoden zur Diagnose des trockenen Auges. Dazu gehören die Bildgebung der Tränenfilm-Schicht, die Palpation der Meibom-Drüsen, eine Kultur des Tränenfilms der Augenoberfläche und serologische Antikörper-Biomarker für Autoimmunerkrankungen. Moderne Techniken ermöglichen auch die Messung der Osmolarität des Tränenfilms. Dies geschieht durch die Entnahme von Tränenproben aus beiden Augen mithilfe eines Teststifts und einer Testkarte, die sanft die Augenoberfläche

in der Nähe des unteren Augenlids berührt. Werte über 300 mOsm/L oder ein Unterschied von 8 mOsm/L zwischen beiden Augen deuten auf eine Instabilität des Tränenfilms hin. Ein weiterer Screening-Test misst einen Entzündungsmarker, die Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9), die bei Personen mit trockenen Augen konsistent erhöht ist. Dafür wird eine Tränenprobe vom unteren Augenlid und der palpebralen Bindehaut verwendet, um MMP-9 zu messen. Ein positives Ergebnis bestätigt die Diagnose des trockenen Auges (101).

3.3.6 Medikamentöse Therapie

3.3.6.1 Stand der Therapie des trockenen Auges 1985

In den 1980er Jahren basierte die medikamentöse Behandlung des trockenen Auges hauptsächlich auf der Ersatztherapie und der Stimulation der Tränensekretion. Häufiges Eintropfen von Tränenersatzmitteln wie Vidisept, Liquifilm, Adapt, Oculotect, Adsorbotear oder Isopto-Naturale war eine gängige Praxis, um die Symptome zu lindern. Diese Präparate dienten als künstliche Tränen und sollten die Befeuchtung der Augenoberfläche sicherstellen (36).

Neben der Tränenersatztherapie wurde versucht, die körpereigene Tränensekretion zu fördern. Hierbei kamen Bromhexin-Präparate wie Dakryo-Biciron und Ophtosol zum Einsatz, die eine stimulierende Wirkung auf die Tränendrüsen haben sollten (36).

In bestimmten Fällen war eine operative Intervention notwendig. Ein Verschluss des unteren Tränenpunkchens wurde durchgeführt, um den Tränenabfluss zu reduzieren und somit die Verweildauer der Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche zu verlängern.

Es gab jedoch auch klare Kontraindikationen in der Therapie des trockenen Auges. Kortikosteroide und Adrenalinpräparate wurden aufgrund ihrer Nebenwirkungen und potenziell schädlichen Wirkungen auf die Augenoberfläche strikt vermieden (36).

Bei speziellen Formen des trockenen Auges, wie dem Lagophthalmus, wurde eine chirurgische Korrektur empfohlen, um die Augenoberfläche zu schützen. Bei einem Vitamin-A-Mangel, der ebenfalls zu trockenem Auge führen kann, war eine lokale und systemische Therapie mit Vitamin A erforderlich (36).

Eine zusätzliche Schutzmaßnahme stellte das Tragen weicher Kontaktlinsen dar. Diese fungierten als Schutzverband und unterstützten die Befeuchtung sowie die Heilung der Augenoberfläche (36).

3.3.6.2 Stand der Therapie des trockenen Auges heute

Das trockene Auge stellt eine häufige Erkrankung dar, bei der die Symptome und klinischen Befunde nicht immer konsistent korrelieren (102). Bei Patient*innen mit Symptomen, die auf ein trockenes Auge hindeuten, aber keine eindeutigen klinischen Anzeichen aufweisen, sollten daher zunächst andere mögliche Ursachen für Augenreizungen ausgeschlossen werden. Anschließend kann eine Versuchstherapie mit Tränenersatzmittel eingeleitet werden (83).

Bei Patient*innen mit einer klinischen Diagnose eines leichten trockenen Auges sollten potenziell verschärfende externe Faktoren erhoben werden. Dazu gehören die Verwendung von Antihistaminika, Antidepressiva oder Diuretika, exzessive Bildschirmzeiten im Arbeits- und Freizeitbereich, das Rauchen von Zigaretten sowie die Exposition gegenüber Passivrauch und Umwelteinflüssen wie Zugluft und niedriger Luftfeuchtigkeit. Maßnahmen zur Verbesserung der Luftfeuchtigkeit und zum Schutz vor Zugluft können hilfreich sein. Dies umfasst die Befeuchtung der Raumluft und die Anpassung des Luftstroms am Arbeitsplatz, zu Hause und im Auto. Weitere hilfreiche Maßnahmen sind das Senken des Computermonitors unter Augenhöhe, um die Lidspaltenweite zu reduzieren, regelmäßige Pausen einzuplanen und bewusstes vollständiges Blinzeln zu fördern. All diese Maßnahmen können das Unbehagen, das mit Computer- und Leseaktivitäten einhergeht, verringern (83).

Mit zunehmendem Schweregrad des trockenen Auges kann eine Verstärkung der Augenbenetzung durch topische Mittel erforderlich sein. Hierbei können Emulsionen, Gele und Salben zum Einsatz kommen. Generell gilt, je visköser das Präparat, desto länger hält die Wirkung an, was die Anzahl der notwendigen Anwendungen reduzieren kann. Allerdings neigen diese Mittel aufgrund ihrer höheren Viskosität eher dazu, die Sehleistung zu verschlechtern. Die Häufigkeit der Anwendung von Tränenersatzmittel kann erhöht werden, wobei die praktische Durchführbarkeit von der Lebensweise und der manuellen Geschicklichkeit der Patient*innen abhängt. Für Patient*innen mit einem leichten trockenen Auge und einer ansonsten gesunden Augenoberfläche können Tränenersatzmittel mit Konservierungsstoffen ausreichend sein. Werden künstliche Tränen jedoch häufig und über einen längeren Zeitraum verwendet, sind in der Regel konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel zu empfehlen (83).

Eine systematische Literaturübersicht hat gezeigt, dass Tränenersatzmittel eine sichere und wirksame Behandlungsmethode für trockene Augen sind. Die Literatur deutet darauf hin,

dass die meisten künstlichen Tränen vergleichbare Wirksamkeiten haben, wobei jedoch signifikante Inkonsistenzen in den Studiendesigns und der Berichterstattung der Versuchsergebnisse zu beachten sind (103).

Beitragende okuläre Faktoren wie Blepharitis oder Meibomitis sollten ebenfalls behandelt werden. Lidfehlstellungen infolge von Blepharitis, Trichiasis oder Fehlstellungen der Augenlider (z.B. Lagophthalmus, Entropium/Ektropium) sollten korrigiert werden (83). Zusätzlich zu den Therapien für leichtes trockenes Auge können bei mäßig trockenem Auge folgende Medikamente, sowie chirurgische Eingriffe und andere Behandlungen hilfreich sein (83).

Anti-inflammatorische Therapien können neben der Tränenersatztherapie in Betracht gezogen werden. Cyclosporin ist ein aus einem Pilz abgeleitetes Peptid, das die Aktivierung und nukleäre Translokation von zytoplasmatischen Transkriptionsfaktoren verhindert, die für die T-Zell-Aktivierung und die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen erforderlich sind. Es hemmt auch mitochondriale Apoptosewege. In einer Studie zeigte topisches Cyclosporin 0,05 % nach 6 Monaten einen statistisch signifikanten Anstieg der Schirmer-Test-Ergebnisse um 10 mm im Vergleich zur Trägersubstanz bei Patient*innen, deren Tränenproduktion aufgrund von Augenentzündungen als vermindert angenommen wurde. Dieser Effekt wurde bei 15 % der mit Cyclosporin behandelten Patient*innen im Vergleich zu 5 % der mit der Trägersubstanz behandelten Patient*innen beobachtet (104). Eine weitere Studie bewertete die Wirksamkeit von topischem Cyclosporin 0,05 % bei Patient*innen mit leichtem, mäßigem und schwerem trockenem Auge. Die Autoren zeigten einen Erfolg bei 74 %, 72 % und 67 % der Patient*innen (105). Die Dosis kann nach einem Jahr mit zweimal täglicher Therapie bei einem Teil der Patient*innen auf einmal täglich reduziert werden, ohne dass die positiven Effekte abnehmen (106).

2019 analysierte eine Cochrane-Übersicht die Ergebnisse von 30 randomisierten kontrollierten Studien (4.009 Teilnehmer) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6 Wochen bis 12 Monaten. Die Übersicht kam zu dem Schluss, dass die Evidenz bezüglich der Auswirkungen von topischem Cyclosporin auf Augenbeschwerden, Augenoberflächen- und Tränenfilmeigenschaften wie Fluoresceinfärbung, Schirmer-Test und Tränenfilm-Aufrisszeit inkonsistent ist. Die Studie ergab jedoch auch, dass Cyclosporin die Anzahl der Becherzellen der Bindehaut erhöhen kann. Es fehlt jedoch der Beweis, dass dies zu einer Verbesserung der Bindehaut-Schleimproduktion führt. Es wird eine gut geplante, langfristige, groß angelegte klinische

Studie benötigt, um die Auswirkungen von topischem Cyclosporin als mögliches krankheitsmodifizierendes Mittel besser zu bewerten (107).

Ein weiterer Therapieansatz stellen Lifitegrast Augentropfen 5 % zur Behandlung der Anzeichen und Symptome des trockenen Auges dar. Der genaue Wirkmechanismus von Lifitegrast bei der Behandlung des trockenen Auges ist unbekannt. Es wird angenommen, dass der Mechanismus die Blockierung der Interaktion zwischen Lymphozyten-Funktions-assoziiertem Antigen 1 (LFA-1) und seinem Liganden Intrazelluläres Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) umfasst. ICAM-1, das bei trockenem Auge hochreguliert ist, bindet an LFA-1, ein Oberflächenprotein, das auf Lymphozyten gefunden wird. Diese Interaktion trägt zur Bildung einer immunologischen Synapse bei, die zur Aktivierung und Migration von T-Zellen zu Zielgeweben führt. Es wurde gezeigt, dass es zu Vorteilen in den Anzeichen (Hornhaut- und Bindehautfärbung) und/oder Symptomen (Augentrockenheitsgrad und Augenbeschwerden) über einen Zeitraum von 3 Monaten der Anwendung von Lifitegrast kommt. Obwohl das Medikament über 12 Monate sicher zu sein scheint, sind die Langzeiteffekte unbekannt (83).

Bei der Anwendung von Kortikosteroiden wurden berichtet, dass diese die Symptome der Augenreizung verringern, die Fluoresceinfärbung der Hornhaut verringern und die filamentöse Keratitis verbessern. In einer Studie wurde berichtet, dass eine 2-wöchige Vorbehandlung von Patient*innen mit einem topischen nicht-konservierten Kortikosteroid vor der Punctumokklusion die Symptome der Augenreizung und die Fluoresceinfärbung der Hornhaut verringerte. Niedrig dosierte topische Kortikosteroidtherapie kann in unregelmäßigen Abständen für kurze Zeiträume (d. h. mehrere Wochen) zur Unterdrückung der Entzündung der Augenoberfläche verwendet werden. Patient*innen, denen topische Kortikosteroide für trockene Augen verschrieben wurden, sollten unbedingt auf Nebenwirkungen wie erhöhten Augeninnendruck und Kataraktbildung überwacht werden (83).

Ein neues wässriges Nasenspray, das einen hochselektiven Nikotin-Acetylcholin-Rezeptor-Agonisten, Vareniclin, enthält, wurde von der FDA zur Behandlung der Anzeichen und Symptome des trockenen Auges zugelassen. Vareniclin wirkt als Neuroaktivator der Tränenfilmproduktion. Nikotin-Acetylcholin-Rezeptoren sind im Trigeminierv innerhalb der Nasenschleimhaut vorhanden und können afferente Signale als Reaktion auf nasale Reize vermitteln und Nikotin-Acetylcholin-Rezeptoren aktivieren, die die funktionelle Einheit des Tränenfilms stimulieren. Eine randomisierte Phase-3-Studie

zeigte, dass das Vareniclin-Nasenspray gut verträglich war und eine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Anzeichen und Symptome des trockenen Auges zeigte (108).

Ein neues, nichtwässriges, einzelnes, konservierungsmittelfreies ophthalmisches Präparat bestehend aus Perfluorohexyloctan (ein wasserfreies, semifluoriertes Alkan) kann ebenfalls zur Behandlung der Anzeichen und Symptome des trockenen Auges verwendet werden (83). In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-3-Studie zeigten Perfluorohexyloctan-Augentropfen im Vergleich zu hypotonem Kochsalz bei Patient*innen mit trockenem Auge infolge von Meibom-Drüsen-Dysfunktion statistisch signifikante klinische Verbesserungen (109).

Für Patient*innen mit Tränenmangel wird eine Punctumokklusion in Erwägung gezogen, wenn medizinische Maßnahmen zur Steigerung der Tränenproduktion unwirksam oder unpraktisch sind (83).

Neben den Behandlungen für leichtes und mäßig trockenes Auge können folgende Therapien für schweres trockenes Auge in Betracht gezogen werden.

Oral applizierte Medikamente sind verfügbar zur Behandlung von schwerem trockenem Auge, insbesondere bei Patient*innen mit kombiniertem trockenem Auge und trockenem Mund (Sjögren-Syndrom). Diese Medikamente binden an muskarinische Rezeptoren, die die Sekretion der Speichel- und Schweißdrüsen stimulieren, und sie scheinen auch die Tränenproduktion zu verbessern. Die meisten klinischen Studien zeigen eine größere Verbesserung des trockenen Mundes als des trockenen Auges. Patient*innen, die mit Pilocarpin in einer Dosis von 5 mg oral viermal täglich behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Gesamtverbesserung der Fähigkeit, ihre Augen während des Lesens zu fokussieren, und die Symptome von verschwommenem Sehen verringerten sich im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patient*innen mit Sjögren-Syndrom, obwohl keine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit, des okulären Unbehagens und anderer Symptome des trockenen Auges festgestellt wurde. Die häufigste Nebenwirkung dieses Medikamentes war übermäßiges Schwitzen (110). Die Verbesserung der Sehbeschwerden kann mit dem Miose-Effekt von Pilocarpin zusammenhängen (83).

Filamentöse Keratitis kann bei Patient*innen mit schwerem trockenem Auge auftreten und durch Abtragen der Filamente mit einem angefeuchteten Baumwoll-Tupfer, einem trockenen Zelluloseschwamm oder Pinzetten behandelt werden. Die Anwendung topischer Mukolytika wie N-Acetylcystein 10% kann die Viskosität des mukösen Tränenfilms verringern. Weiche Kontaktlinsen sind wirksam zur Verhinderung eines Rückfalls der filamentösen Keratitis, können jedoch bei Patient*innen mit schwerem trockenem Auge

schlecht vertragen werden. Bei assoziierter neurotropher Keratopathie sollten Kontaktlinsen aufgrund des Infektionsrisikos mit Vorsicht verwendet werden. Die Einbringung einer selbsthaltenden oder fadenlosen amniotischen Membran bei therapieresistenten Fällen sollte in Betracht gezogen werden, jedoch unter Berücksichtigung der kurzfristigen Wirkung (83).

Autologe und allogene Serum-Augentropfen sowie formstabile gasdurchlässige Sklerallinsen bieten wirksame Optionen für die Behandlung des stark trocknen Auges. Weiche Kontaktlinsen können ebenfalls Linderung bieten, jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko. Punktumverschluss durch thermische oder Laser-Kauterisation ist eine weitere Möglichkeit, aber nicht leicht reversibel und erfordert eine sorgfältige Planung. Eine begrenzte Tarsorrhaphie kann die Tränenfilmstabilität verbessern, wenn andere Therapien nicht wirken (83).

3.3.6.3 Die Zukunft der Therapie des trockenen Auges

Die Behandlung des trockenen Auges mit minimalen Auswirkungen auf die physiologische Funktion ist von entscheidender Bedeutung. Die Einführung neuer Medikamente und kolloidaler Wirkstoffträgersysteme wird zu wirksameren Behandlungen des trockenen Auges führen. Insbesondere die jüngsten Fortschritte im Bereich der nanotechnologiebasierten Ansätze zur Überwindung der Einschränkungen bestehender ophthalmischer Formulierungen für die Behandlung von Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes sind bemerkenswert. Mehrere Nanotherapeutika haben die Zulassung der FDA erhalten, und zahlreiche weitere befinden sich in klinischen Studien oder befinden sich in frühen oder späten Entwicklungsstadien. Die Verwendung von Nanoformulierungen für ophthalmische Wirkstoffe ist vielversprechend, obwohl weitere Forschung erforderlich ist, um Fragen im Zusammenhang mit Scale-Up, Biokompatibilität, Formulierungsstabilität, Arzneimittelfreisetzung und Pharmakokinetik zu untersuchen (111).

Die Verwendung eines Drug Delivery Systems für die okuläre Verabreichung kann die Nebenwirkungen minimieren, die durch systemische Absorption entstehen. Darüber hinaus dürfte ein neuartiges Drug Delivery Systems die Notwendigkeit häufiger Verabreichung vermeiden und eine verbesserte okuläre Bioverfügbarkeit sowie reduzierte Nebenwirkungen bieten. Verschiedene Arten von Partikelsystemen (Nanoemulsionen, Liposomen, Nanomicellen, Dendrimere, Nanocarrier und andere Nanoformulierungen) wurden als potenzielle Verabreichungstechnologien untersucht. Ophthalmika, die diese

Systeme nutzen, werden als Nanopartikel bezeichnet (kolloidale Wirkstoffträger von 10 nm bis 1000 nm). Diese Nanopartikel können sowohl lipophile als auch hydrophile Wirkstoffe liefern sowie eine zielgerichtete Abgabe, eine effiziente Wirkstoffaufnahme und eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung ermöglichen. Nanopartikel für ophthalmische Drug Delivery Systems bestehen in der Regel aus Lipiden wie Fettsäuren und Triglyceriden zusammen mit natürlichen Polymeren wie Natriumalginat, Albumin, Gelatine und Chitosan. Synthetische Polymere werden ebenfalls häufig verwendet. Drug Delivery Systems über Nanopartikel wurde zur Behandlung verschiedener Augenerkrankungen eingesetzt, einschließlich des trockenen Auges. Die rationale Anwendung dieser Partikelsysteme als ophthalmische Drug Delivery Systems umfasst eine verlängerte Verweildauer und verzögerte Ausscheidung aufgrund der Wechselwirkung von Mucin mit bioadhäsiven Polymerketten und das Potenzial für die Aufnahme der Partikel in die okulare Mucin-Schicht. Viele dieser Systeme befinden sich noch in der experimentellen Phase und werden auf verschiedene, in klinischer Anwendung befindliche, Medikamente angewendet, um ihre Nützlichkeit zu bestimmen. Andererseits wurden die Nützlichkeit und Sicherheit einiger Produkte bestätigt und von der FDA zugelassene Nanotherapeutika für trockenes Auge umfassen Nanoemulsionen auf der Basis von Cyclosporine-A 0.05% (111).

Ein weiterer nicht-medikamentöser Therapieansatz ist die Anwendung von Intense pulsed light (IPL). IPL ist eine nicht-laserbasierte Hochintensitätslichtquelle, die sich als wertvoll in der Behandlung des trockenen Auges erwiesen hat. Neueste Erkenntnisse aus verschiedenen Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass IPL den Mechanismus der Meibom-Drüsen-Dysfunktion modifiziert, dies trägt dazu bei, die Symptome des trockenen Auges zu lindern (112).

4 Diskussion

Die medikamentöse Therapie ausgewählter Augenkrankheiten hat sich im Laufe der Zeit signifikant weiterentwickelt, worüber die zentrale Fragestellung dieser Diplomarbeit berichtet. Historisch betrachtet waren die Behandlungsansätze häufig begrenzt und konzentrierten sich vor allem auf symptomatische Linderung und mechanische Eingriffe. Die Entwicklung der Therapieoptionen zeigt jedoch einen bemerkenswerten Fortschritt hin zu gezielteren und effektiveren Behandlungen, unterstützt durch wissenschaftliche Erkenntnisse und technologische Innovationen. Die Hypothese, dass sich die medikamentöse Therapie dieser Augenkrankheiten signifikant weiterentwickelt hat und in der Zukunft noch effektiver werden wird, wird durch die Analyse der behandelten Krankheitsbilder untermauert.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften und Wirkmechanismen von Ophthalmika spielen eine entscheidende Rolle bei der Therapieeffizienz und sind von zentraler Bedeutung für die Behandlung verschiedener Augenerkrankungen (2). In dieser Arbeit wurde die Bedeutung der richtigen Applikation, der Resorption, der Verteilung, der Stoffwechselprozesse und der Elimination des Wirkstoffs hervorgehoben, um die Wirksamkeit am Zielort zu maximieren.

Eine der wichtigsten Herausforderungen, die ein Wirkstoff am Auge überwinden muss, sind die verschiedenen Diffusionsbarrieren. Diese umfassen den Tränenfilm, die Hornhaut, die Bindehaut, die Sklera, die Blut-Kammerwasser-Schranke und die Blut-Retina-Schranke. Jede dieser Barrieren stellt eine potenzielle Hürde für die Aufnahme des Wirkstoffs dar und beeinflusst somit direkt die Therapieeffizienz (2).

Es wurden verschiedene Applikationsmethoden betrachtet, die topische, periokuläre und intravitreale Applikation und die jeweiligen Verteilungsmuster untersucht. Diese unterschiedlichen Wege der Verabreichung haben jeweils spezifische Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und den Wirkmechanismus der Ophthalmika. Zum Beispiel ermöglicht die intravitreale Applikation eine direkte Abgabe des Wirkstoffs in den Glaskörper, wodurch eine hohe Konzentration am Zielort erreicht wird (2).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der betrachtet wird, ist die Bioverfügbarkeit von Ophthalmika, die die prozentuale Konzentration des wirksamen Wirkstoffs am Wirkort beschreibt. Aufgrund der genannten Barrieren am Auge ist die Bioverfügbarkeit oft begrenzt, wodurch die Effektivität der Therapie beeinträchtigt werden kann (2).

Um die Therapieeffizienz zu verbessern, wurden verschiedene Ansätze diskutiert. Dazu gehören Strategien zur Verringerung des Auswaschens topisch angewandeter Augentropfen durch Tränen, zur Verlängerung der Kontaktzeit mit der Augenoberfläche und zur Verbesserung der Permeabilität der Augenoberfläche. Diese Ansätze zielen darauf ab, die Überwindung der Diffusionsbarrieren zu erleichtern und eine bessere Aufnahme des Wirkstoffs zu ermöglichen, um so letztendlich zu einer verbesserten Therapieeffizienz zu gelangen (10).

Die dargestellten Therapien der 1980er Jahre markieren den Ausgangspunkt einer kontinuierlichen Entwicklung hin zu präziseren und wirksameren medikamentösen Behandlungsstrategien. Die Fortschritte in der pharmakologischen Forschung, biotechnologischen Innovationen und verbesserten Diagnosemöglichkeiten haben dazu beigetragen, dass heutige Therapien nicht nur symptomatische Linderung bieten, sondern auch auf die Ursachen der Erkrankungen abzielen und somit die Lebensqualität der Patient*innen verbessern.

Die Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht, insbesondere durch die Einführung der Anti-VEGF-Medikamente. Die Erkenntnis, dass der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine zentrale Rolle bei der Entstehung choroidaler Neovaskularisationen spielt und dass die Hemmung der VEGF-Aktivität diesen Prozess stören kann, stellt einen der bedeutendsten Fortschritte in der Augenheilkunde der letzten 50 Jahre dar (76). Anti-VEGF-Medikamente, wie Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept und Brolucizumab, haben die Behandlungsmöglichkeiten revolutioniert, indem sie nicht nur die Verschlechterung der Sehschärfe aufhalten, sondern auch Verbesserungen der bestkorrigierten Sehschärfe ermöglichen (64).

Diese Medikamente wirken durch die Bindung an VEGF oder dessen Rezeptoren, wodurch die pathologische Angiogenese und die damit verbundene Exsudation reduziert werden. Sie werden intravitreal verabreicht und erfordern regelmäßige Nachuntersuchungen und erneute Behandlungen, um ihre Vorteile aufrechtzuerhalten. Die empfohlene Dosierung variiert je nach Medikament: Ranibizumab und Bevacizumab alle 4–8 Wochen, Aflibercept alle 12 Wochen und Brolucizumab alle 8–12 Wochen (64).

Die Therapie der diabetischen Retinopathie, insbesondere des diabetischen Makulaödems, hat sich in den letzten Jahren ebenfalls durch die Einführung der Anti-VEGF-Therapie erheblich weiterentwickelt. Die Wirkstoffe Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept haben sich dabei als besonders effektiv erwiesen. Ein zentrales Problem in der Anwendung

dieser Therapieform bei diabetischem Makulaödem ist jedoch die Bestimmung der optimalen Häufigkeit der Injektionen sowie die Dauer des gesamten Behandlungsverlaufs (40).

Für leicht trockene Augen genügen oft regelmäßige Tränenersatzmittel, bei langfristiger Nutzung sind konservierungsmittelfreie Produkte besser, um Reizungen zu vermeiden. Bei moderaten bis schweren Fällen werden dickere Formulierungen wie Emulsionen, Gele und Salben verwendet, die länger auf der Augenoberfläche bleiben und die Anwendungsfrequenz verringern können. Allerdings können sie die subjektive Sehschärfe vorübergehend beeinträchtigen (83).

Anti-inflammatorische Therapien spielen eine entscheidende Rolle in der Behandlung des trockenen Auges, insbesondere bei Patient*innen mit entzündlichen Komponenten, hier sind Cyclosporin A 0,05 % Augentropfen ein häufig eingesetztes Mittel. Eine neue anti-inflammatorische Therapiemöglichkeit stellen Lifitegrast Augentropfen 5 % dar (83).

Innovative Ansätze wie Vareniclin Nasenspray und Perfluorohexyloctan Augentropfen bieten neue Perspektiven in der Therapie des trockenen Auges (83).

Trotz der bedeutenden Unterschiede der Erkrankungen gibt es Gemeinsamkeiten. Diese stellen die fortlaufende Forschung und Entwicklung neuer Therapieansätze dar, da trotz der aktuellen Fortschritte immer noch offene Fragen existieren, die weiter erforscht werden müssen. Insbesondere die Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und optimale Dosierung der medikamentösen Therapien bleiben wichtige Forschungsbereiche, um die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität der Patient*innen weiter zu verbessern.

Einen innovativen Therapieansatz der diabetischen Retinopathie stellt Faricimab dar, ein bi-spezifischer monoklonaler Antikörper, der sowohl den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) als auch Angiopoietin (Ang) und die Tyrosinkinase, mit Immunoglobulin-ähnlichen und epidermalen Wachstumsfaktor-Homologiedomänen, hemmt. Diese duale Hemmung bietet Potenzial für verbesserte Behandlungsergebnisse, insbesondere durch eine mögliche Verlängerung der Behandlungswirkung (54).

Des Weiteren zeichnen sich vielversprechende Therapiestrategien ab, die in den kommenden zehn Jahren das Behandlungsspektrum der diabetischen Retinopathie erweitern könnten. Hierzu zählen unter anderem Hochdosierungen von Aflibercept (8 mg), die kontinuierliche Abgabe von Ranibizumab über ein nachfüllbares Port-Delivery-System sowie Gentherapien mit Wirkstoffen wie RGX-314 und ADVM-022 zur langfristigen VEGF-Unterdrückung (56) (57) (58) (59). Diese Ansätze sind darauf ausgerichtet, die

Dauerhaftigkeit der Behandlung zu erhöhen und gleichzeitig die Belastung für die Patient*innen zu reduzieren.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Faricimab zur Behandlung der feuchten AMD wurden 2019 zwei multizentrische prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien (TENAYA und LUCERNE) gestartet (80).

Eine weitere zukünftige Behandlungsmöglichkeit der feuchten AMD stellt das Ranibizumab-Port-Delivery-System (R-PDS) dar. Mögliche zukünftige Therapieansätze für die trockenen altersbedingte Makuladegeneration werden untersucht (81). Ein Ansatz ist die Hemmung der Aktivierung des Komplementsystems mit Komplement-Inhibitoren. Als eine mögliche weitere Therapieoption bei trockener AMD wird die Gentherapie untersucht, welche zur Expression von Komplement-Inhibitoren führen soll. Die Stammzelltherapie als Behandlung der trockenen altersbedingten Makuladegeneration birgt Potenzial für regenerative Prozesse (78).

Bei zukünftigen Behandlungsformen des trockenen Auges wird wichtig sein, dass es nur zu minimalen Auswirkungen auf die physiologische Funktion kommen darf. Fortschritte im Bereich der nanotechnologiebasierten Ansätze zur Überwindung der Einschränkungen bestehender ophthalmischer Formulierungen für die Behandlung von Augenerkrankungen des vorderen Augenabschnittes werden von Bedeutung sein (111).

Insgesamt bieten diese innovativen Therapieansätze und zukünftigen Entwicklungen in der medikamentösen Augenheilkunde vielversprechende Perspektiven zur Verbesserung der Behandlung von Augenkrankheiten. Durch die gezielte Ausrichtung auf neue pathophysiologische Wege und die Optimierung der Behandlungseffizienz wird eine verbesserte Versorgung und langfristige Sehgesundheit der Patient*innen angestrebt. Zukünftige Forschungsfelder werden sich mit der Fragestellung beschäftigen, wie die Dauerhaftigkeit des Behandlungserfolges einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren erhöht und andererseits die Behandlungsbelastung reduziert werden kann.

Weitere Forschung im Bereich der Nanoformulierungen wird sich mit Fragen im Zusammenhang mit Scale-Up, Biokompatibilität, Formulierungsstabilität, Arzneimittelfreisetzung und Pharmakokinetik beschäftigen (111).

Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 17. April 2024]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-59154-3>
2. Erb CS Torsten, Herausgeber. Medikamentöse Augentherapie [Internet]. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-6243>
3. Cunha-Vaz JG. The blood–retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res.* März 2004;78(3):715–21.
4. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Mai 2007;245(5):627–36.
5. Ahmed I, Patton TF. Disposition of timolol and inulin in the rabbit eye following corneal versus non-corneal absorption. *Int J Pharm.* 1. August 1987;38(1):9–21.
6. Urtti A, Pipkin JD, Rork G, Sendo T, Finne U, Repta AJ. Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol 2. Ocular and systemic absorption in rabbits. *Int J Pharm.* 30. Juni 1990;61(3):241–9.
7. Ambati J, Canakis CS, Miller JW, Gragoudas ES, Edwards A, Weissgold DJ, u. a. Diffusion of High Molecular Weight Compounds through Sclera. 2000;41(5).
8. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Dezember 1991;32(13):3145–66.
9. Schoenwald RD. Ocular Drug Delivery. *Clin Pharmacokinet.* 1. April 1990;18(4):255–69.
10. Ahmed S, Amin MM, Sayed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech.* 14. Februar 2023;24(2):66.
11. Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics.* Juli 2019;11(7):321.
12. Li Y, Zhang Y, Li P, Mi G, Tu J, Sun L, u. a. Ion-paired pirenzepine-loaded micelles as an ophthalmic delivery system for the treatment of myopia. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* August 2017;13(6):2079–89.
13. Grassiri B, Zambito Y, Bernkop-Schnürch A. Strategies to prolong the residence time of drug delivery systems on ocular surface. *Adv Colloid Interface Sci.* Februar 2021;288:102342.
14. Mohanty D, Bakshi V, Simharaju N, Haque MA, Sahoo C. A Review on in situ Gel: A Novel Drug Delivery System. 7. Juli 2018;

15. Ranch KM, Maulvi FA, Koli AR, Desai DT, Parikh RK, Shah DO. Tailored Doxycycline Hyclate Loaded In Situ Gel for the Treatment of Periodontitis: Optimization, In Vitro Characterization, and Antimicrobial Studies. *AAPS PharmSciTech*. 1. April 2021;22(3):1–11.
16. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, u. a. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 10. Februar 2012;35(3):556–64.
17. Salmon JF. *Kanski's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz*. Elsevier Health Sciences; 2022. 972 S.
18. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, u. a. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. Januar 2020;127(1):P66–145.
19. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. 2010;376.
20. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med*. März 2022;22(2):112–6.
21. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 17. März 2016;2(1):1–17.
22. Lin K, Hsieh W, Lin Y, Wen C, Chang T. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. August 2021;12(8):1322–5.
23. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, u. a. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 1. Mai 2019;42(5):875–82.
24. Nathan et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 30. September 1993;329(14):977–86.
25. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, u. a. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. Mai 2019;10(3):753–9.
26. Takao T, Takahashi K, Yoshida Y, Kushiyama A, Onishi Y, Tahara T, u. a. Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type 2 diabetes: An analysis using real-world long-term follow-up data. *J Diabetes Investig*. Juli 2020;11(4):930–7.
27. Uk Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 12. September 1998;317(7160):703–13.

28. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, u. a. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2 Diabetes. *Ophthalmology*. Dezember 2014;121(12):2443–51.
29. Kaštelan S, Tomić M, Gverović Antunica A, Ljubić S, Salopek Rabatić J, Karabatić M. Body Mass Index: A Risk Factor for Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1–8.
30. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of Pregnancy on Progression of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1. Januar 1990;13(1):34–40.
31. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP, u. a. A 20-Year Prospective Study of Childbearing and Incidence of Diabetes in Young Women, Controlling for Glycemia Before Conception. *Diabetes*. 1. Dezember 2007;56(12):2990–6.
32. Lueder GT, Silverstein J, and Section on Ophthalmology and Section on Endocrinology. Screening for Retinopathy in the Pediatric Patient With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 1. Juli 2005;116(1):270–3.
33. Pollreis A, Gasser-Steiner V, Gerendas B, Mennel S, Radda S, Sacu S, u. a. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. Januar 2023;135(S1):195–200.
34. Boned-Murillo A, Albertos-Arranz H, Diaz-Barreda MD, Orduna-Hospital E, Sánchez-Cano A, Ferreras A, u. a. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients: A Systematic Review. *Biomedicines*. 31. Dezember 2021;10(1):88.
35. Schreur V, Larsen MB, Sobrin L, Bhavsar AR, Den Hollander AI, Klevering BJ, u. a. Imaging diabetic retinal disease: clinical imaging requirements. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. November 2022;100(7):752–62.
36. Leydhecker, Wolfgang. *Augenheilkunde*. 22. Auflage. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo; Springer-Verlag GmbH; 1985.
37. Alexander J. Brucker, MD;, Haijing Qin, MS. Observational Study of the Development of Diabetic Macular Edema Following Panretinal (Scatter) Photocoagulation Given in 1 or 4 Sitzings. *Arch Ophthalmol*. 9. Februar 2009;127(2):132.
38. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, u. a. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24. November 2015;314(20):2137–46.
39. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, u. a. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. April 2012;119(4):789–801.
40. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, u. a. Guidelines on Diabetic Eye Care. *Ophthalmology*. Oktober 2018;125(10):1608–22.

41. Network TDRCC. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2015 [zitiert 4. Mai 2024]. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Verfügbar unter: <https://www-1nejm-1org-10013b5fr6161.han.medunigraz.at/doi/full/10.1056/NEJMoa1414264>
42. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, u. a. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. Oktober 2015;122(10):2044–52.
43. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, u. a. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. Juni 2010;117(6):1078-1086.e2.
44. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, u. a. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. Juni 2016;123(6):1351–9.
45. Bressler NM, Beck RW, Ferris FLI. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2011 [zitiert 4. Mai 2024]. Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. Verfügbar unter: <https://www-1nejm-1org-10013b5fr6243.han.medunigraz.at/doi/full/10.1056/NEJMct0908432>
46. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, u. a. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*. Juni 2017;389(10085):2193–203.
47. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, u. a. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1. Oktober 2018;136(10):1138–48.
48. Wykoff CC, Eichenbaum DA, Roth DB, Hill L, Fung AE, Haskova Z. Ranibizumab Induces Regression of Diabetic Retinopathy in Most Patients at High Risk of Progression to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. Oktober 2018;2(10):997–1009.
49. Mitchell P, McAllister I, Larsen M, Staurenghi G, Korobelnik JF, Boyer DS, u. a. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol Retina*. Oktober 2018;2(10):988–96.
50. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, u. a. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results From the PANORAMA Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1. September 2021;139(9):946.
51. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, Antoszyk AN, Blodi BA, Jampol LM, u. a. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor vs Sham Treatment for

- Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy: The Protocol W Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1. Juli 2021;139(7):701.
52. Couturier A, Rey PA, Erginay A, Lavia C, Bonnin S, Dupas B, u. a. Widefield OCT-Angiography and Fluorescein Angiography Assessments of Nonperfusion in Diabetic Retinopathy and Edema Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology.* Dezember 2019;126(12):1685–94.
 53. Aflibercept Reduces Retinal Hemorrhages and Intravitreal Microvascular Abnormalities But Not Venous Beading: Secondary Analysis of the CLARITY Study. *Ophthalmol Retina.* 1. Juli 2020;4(7):689–94.
 54. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, u. a. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med.* November 2016;8(11):1265–88.
 55. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet.* 19. Februar 2022;399(10326):741–55.
 56. Brown DM. Evaluation of 8 mg Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Phase 2 CANDELA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Juni 2022;63(7):1345-F0179.
 57. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 1. März 2022;129(3):295–307.
 58. Tan TE, Fenner BJ, Barathi VA, Tun SBB, Wey YS, Tsai ASH, u. a. Gene-Based Therapeutics for Acquired Retinal Disease: Opportunities and Progress. *Front Genet.* 7. Dezember 2021;12:795010.
 59. Xu D, Khan MA, Ho AC. Creating an Ocular Biofactory: Surgical Approaches in Gene Therapy for Acquired Retinal Diseases. *Asia-Pac J Ophthalmol.* Januar 2021;10(1):5–11.
 60. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol.* 9. Januar 2023;13:1077669.
 61. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, u. a. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* Februar 2014;2(2):e106–16.
 62. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, u. a. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* Februar 2021;9(2):e144–60.

63. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. April 2023;401(10386):1459–72.
64. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):495–511.
65. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen AAB. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*. Januar 2010;29(1):1–18.
66. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 22. August 2017;12:1313–30.
67. Láins I, Wang J, Providência J, Mach S, Gil P, Gil J, u. a. Choroidal Changes Associated With Subretinal Drusenoid Deposits in Age-related Macular Degeneration Using Swept-source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. August 2017;180:55–63.
68. Rosa R, Corazza P, Musolino M, Mochi C, Maiello G, Traverso CE, u. a. Choroidal changes in intermediate age-related macular degeneration patients with drusen or pseudodrusen. *Eur J Ophthalmol*. März 2021;31(2):505–13.
69. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, Caruso E, Brassington KH, Tindill N, u. a. Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. Juni 2019;126(6):829–38.
70. Veerappan M, El-Hage-Sleiman AKM, Tai V, Chiu SJ, Winter KP, Stinnett SS, u. a. Optical Coherence Tomography Reflective Drusen Substructures Predict Progression to Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. Dezember 2016;123(12):2554–70.
71. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, u. a. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. Januar 2020;127(1):P1–65.
72. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. Juli 2008;27(4):331–71.
73. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, De Jong PTVM. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1. Februar 1997;81(2):154–62.
74. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus DM. Laser Scanning Imaging for Macular Disease. *Ophthalmology*. Juni 2007;114(6):1221–8.
75. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HPN, Schmitz-Valckenberg S. Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. März 2007;143(3):463-472.e2.

76. Miller JW. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials 2: Introducing Comparative Effectiveness Research. *Ophthalmology*. April 2020;127(4):S133–4.
77. Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull*. 1. März 2008;85(1):127–49.
78. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. November 2023;51(8):835–52.
79. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*. August 2020;9(8):1869.
80. Kodjikian L, Mehanna CJ, Cohen SY, Devin F, Razavi S, Querques G, u. a. The role of future treatments in the management of neovascular age-related macular degeneration in Europe. *Eur J Ophthalmol*. September 2021;31(5):2179–88.
81. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantsev V, u. a. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. August 2019;126(8):1141–54.
82. Chang MA, Kapre A, Kaufman D, Kardatzke DR, Rabena M, Patel S, u. a. Patient Preference and Treatment Satisfaction With a Port Delivery System for Ranibizumab vs Intravitreal Injections in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1. August 2022;140(8):771.
83. Amescua G, Ahmad S, Cheung AY, Choi DS, Jhanji V, Lin A, u. a. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. April 2024;131(4):P1–49.
84. Schein OD, MUÑOZ B, Tielsch JM, BANDEEN-Roche K, West S. Prevalence of Dry Eye Among the Elderly. *Am J Ophthalmol*. Dezember 1997;124(6):723–8.
85. Mathews PM, Ramulu PY, Swenor BS, Utine CA, Rubin GS, Akpek EK. Functional impairment of reading in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*. April 2017;101(4):481–6.
86. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, u. a. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1. September 1995;233(9):555–8.
87. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, u. a. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. November 2003;44(11):4753–61.
88. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. April 2007;5(2):75–92.

89. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of Topical Cyclosporine Treatment of Patients With Dry Eye Syndrome: Effect on Conjunctival Lymphocytes. *Arch Ophthalmol*. 1. November 2000;118(11):1489–96.
90. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and Anti-inflammatory Forms of Interleukin-1 in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Dry-Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. September 2001;42(10):2283–92.
91. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. Februar 2004;137(2):337–42.
92. Zhang X, M VJ, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, u. a. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci*. Juli 2017;18(7):1398.
93. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, u. a. Prevalence of Dry Eye Disease among Japanese Visual Display Terminal Users. *Ophthalmology*. November 2008;115(11):1982–8.
94. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. August 2008;17(5):350–5.
95. Moss, Scot E. MA, Klein, Ronald MD, MPH, Klein, Barbara E. K. MD, MPH. *Optometry and Vision Science* 85(8):p 668-674. 2008 [zitiert 18. Mai 2024]. Long-term Incidence of Dry Eye in an Older Population : *Optometry and Vision Science*. Verfügbar unter: https://journals-1lww-1com-10013b5s30787.han.medunigraz.at/optvissci/fulltext/2008/08000/long_term_incidence_of_dry_eye_in_an_older.11.aspx
96. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1. September 2000;118(9):1264–8.
97. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislausky YL, Taylor HR. The Epidemiology of Dry Eye in Melbourne, Australia. 1998;105(6).
98. Zheng Q, Li S, Wen F, Lin Z, Feng K, Sun Y, u. a. The Association Between Sleep Disorders and Incidence of Dry Eye Disease in Ningbo: Data From an Integrated Health Care Network. *Front Med*. 4. Februar 2022;9:832851.
99. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone Replacement Therapy and Dry Eye Syndrome. *JAMA*. 7. November 2001;286(17):2114–9.
100. Zou X, Lu L, Xu Y, Zhu J, He J, Zhang B, u. a. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol*. Dezember 2018;18(1):1–7.
101. Rouen, Patricia A. PhD, FNP-BC, White, Mary L. PhD, FNP-BC. *Home Health Care Now*. 2018 [zitiert 19. Mai 2024]. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. Verfügbar unter: https://journals-1lww-1com-10013b5s309bc.han.medunigraz.at/homehealthcarenurseonline/fulltext/2018/03000/dry_eye_disease__prevalence,_assessment,_and.3.aspx

102. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between Signs and Symptoms of Dry Eye in the Elderly. *Ophthalmology*. September 1997;104(9):1395–401.
103. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [zitiert 19. Mai 2024];(2). Verfügbar unter: <https://www-1cochranelibrary-1com-10013b5s309e3.han.medunigraz.at/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009729.pub2/full>
104. Stonecipher KG, Torkildsen GL, Iii GWO, Morris S, Villanueva L, Hollander DA. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*. 13. Mai 2016;10:887–95.
105. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittpenn JR, Greenman HE, u. a. Evaluation of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Disease. *Arch Ophthalmol*. 11. August 2008;126(8):1046–50.
106. Su MY, Perry HD, Barsam A, Perry AR, Donnenfeld ED, Wittpenn JR, u. a. The Effect of Decreasing the Dosage of Cyclosporine A 0.05% on Dry Eye Disease After 1 Year of Twice-Daily Therapy. *Cornea*. Oktober 2011;30(10):1098–104.
107. Paiva CS de, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [zitiert 19. Mai 2024];(9). Verfügbar unter: <https://www-1cochranelibrary-1com-10013b5s309ef.han.medunigraz.at/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010051.pub2/full>
108. Wirta D, Vollmer P, Paauw J, Chiu KH, Henry E, Striffler K, u. a. Efficacy and Safety of OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray on Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. April 2022;129(4):379–87.
109. Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, Krösser S, Vittitow JL, Alpern LM, u. a. NOV03 for Dry Eye Disease Associated with Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology*. Mai 2023;130(5):516–24.
110. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL III, Tran-Johnson TK, u. a. Pilocarpine Tablets for the Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Patients With Sjögren Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Trial. *Arch Intern Med*. 25. Januar 1999;159(2):174–81.
111. Nagai N, Otake H. Novel drug delivery systems for the management of dry eye. *Adv Drug Deliv Rev*. Dezember 2022;191:114582.
112. Suwal A, Hao J long, Zhou D dan, Liu X fen, Suwal R, Lu C wei. Use of Intense Pulsed Light to Mitigate Meibomian Gland Dysfunction for Dry Eye Disease. *Int J Med Sci*. 1. Juni 2020;17(10):1385–92.